

- Boorsma M, Lutter R, van de Pol MA et al. Long-term effects of budesonide on inflammatory status in COPD. *COPD* 2008;5:97-104.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E et al. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD And ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration* 2005;72:471-9.
- Porsbjerg C, Backer V, Joos G et al. current and future use of the mannitol bronchial challenge in everyday clinical practice. *Clin Respir J* 2009;3:189-97.
- Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF et al. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:952-8.
- Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD et al. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2008;38:43-50.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13.
- Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
- Porsbjerg C, Lund TK, Pedersen L et al. inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma* 2009;46:606-12.
- Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U et al. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *J Asthma* 2006;43:701-4.
- Simpson JL, Powell H, Boyle MJ et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
- Dewar JC, Hall IP. Personalised prescribing for asthma – is pharmacogenetics the answer? *J Pharm Pharmacol* 2003;55:279-89.
- Thomsen SF, Ferreira MA, Kyvik KO et al. A quantitative genetic analysis of intermediate asthma phenotypes. *Allergy* 2009;64:427-30.
- Tantisira K, Weiss S. the pharmacogenetics of asthma treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:10-7.
- Backer V, Harmsen L, Lund T et al. A 3-year longitudinal study of asthma quality of life in undiagnosed and diagnosed asthma patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:463-9.
- Menasche P. Cell-based therapy for heart disease: a clinically oriented perspective. *Mol Ther* 2009;17:758-66.
- Juhász C, Muzik O, Lu X et al. Quantification of tryptophan transport and metabolism in lung tumors using pet. *J Nucl Med* 2009;50:356-63.

## Ketamin genopdaget af både læger og misbrugere

Anne Grønberg Sørensen<sup>1</sup>, Steen Barnung<sup>2</sup> & Lars Simon Rasmussen<sup>2</sup>

Ketamin er som anæstetisemiddel markant forskelligt fra de øvrige anæstetika, idet stoffet har både hypnotisk og analgetisk effekt. Det kan benyttes som monoanæstetikum og er særdeles velegnet i specielle situationer, f.eks. præhospitalet, fordi cirkulation og respiration kun påvirkes i meget beskedent omfang.

Interessen for ketamin er steget i de senere år, da stoffet har vist sig at kunne modvirke hyperalgesi, mindske opioidtolerans og derudover at besidde neuroprotektive egenskaber. Der er også set lovende resultater ved eksperimentelt brug til akutbehandling af svær depression [1].

Uheldigvis kan stoffet medføre uønskede psykologiske reaktioner, især hallucinationer. Sidstnævnte har medført misbrug af stoffet som rusmiddel, såkaldt rekreativt brug. Da stoffet er udbredt i veterinærmedicinen, kendes det i almenbefolkningen typisk som et hestebedøvelsesmiddel.

Vi ønsker med denne statusartikel at give en opdateret beskrivelse af medicinsk og rekreativt brug af ketamin.

### FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Ketamin består af to stereoisomerer S(+) og R(−) (Figur 1). I Danmark er både præparater med den racemiske blanding (f.eks. Ketalar) og præparater udelukkende med den oprensede S(+)-enantiomer (f.eks. S-ketamin) tilgængelige (Tabel 1).

S-ketamin introduceredes i klinikken for næsten 15 år siden, den racemiske blanding har været anvendt i omkring 50 år.

Det har vist sig, at S-ketamin er 2-3 gange så potent som den racemiske blanding [2].

På receptorniveau betragtes N-methyl-D-aspartat-antagonisme som den vigtigste virkningsmekanisme, hvorved stoffet blokerer en glutamataktiveret calciumkanal, men også opioide receptorer samt monoaminerge og kolinerge transmittorer påvirkes [2].

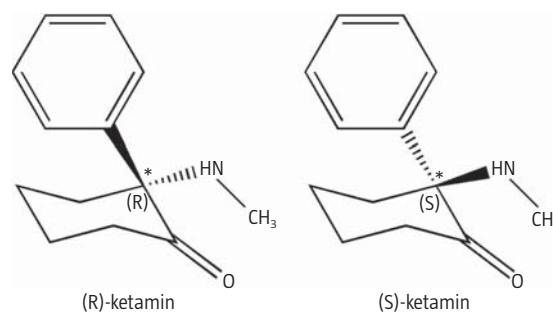
Den farmakologiske profil er karakteriseret

### STATUSARTIKEL

1) Anæstesiaafdelingen, Køge Sygehus, og  
2) Anæstesi- og operationsklinikken, Rigshospitalet

FIGUR 1

Ketaminenantiomerernes molekylstruktur.



CH<sub>3</sub> = methylgruppe; HN = kvælstofgruppe



TABEL 1

Ketamins farmakologiske data.

<i>Systematisk navn (IUPAC)</i>	(RS)-2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanon
<i>Handelsnavne</i>	S-ketamin, Ketalar, Ketaject, Vetalar
<i>Molekylvægt</i>	238 kD
<i>Metabolisering</i>	Hepatisk, primært via CYP3A4
<i>Fordeling, T<sub>1/2</sub></i>	11-16 min
<i>Elimination, T<sub>1/2</sub></i>	2-3 timer
<i>Clearance</i>	890-1.227 ml/min
<i>Doseringsforslag (injektionsvæske, S-ketamin)</i>	Anæstesiinduktion. Initialt 0,5-1 mg/kg langsomt intravenøst eller 2-4 mg/kg intramuskulært
	Vedligeholdelse halv initialdosis efter behov
	Sedation opnås ved 0,25 mg/kg

ved en såkaldt dissociativ anæstesi og en sympatometisk påvirkning af det kardiopulmonale system.

Fysiologisk medfører ketaminanæstesi udtalt analgesi og amnesi i kombination med åbne øjne, spontan vejrtrækning, næsten normal muskeltonus og bevarede reflekser. Cornea-, hoste- og synkerefleks er til stede, men kan dog ikke antages at være helt normale. Derudover ses ofte moderat dilaterede pupiller, nystagmus, tåre- og spyttsekretion, evt. med bevægelse af ekstremiteter eller hoved. Ved sympatomimetisk påvirkning forstås en efterligning af et adrenergt respons, men virkningsmekanismen kendes ikke i detaljer. Stoffet påvirker i modsætning til andre anæstetika kun respirationen i beskeden grad, og følsomheden for CO<sub>2</sub> ændres ikke væsentligt. Det relaxerer den glatte muskulatur i luftvejene og hæmmer dermed bronkospasme (kasuistisk er der set udtalt effekt af ketamin ved status astmatics) [3].

Kardielt har ketamin ganske unikke effekter. Stoffet giver en dosisafhængig stigning i blodtryk, hjertefrekvens og *cardiac output* til forskel fra andre gængse anæstetika, der giver kredsløbsdepression i varierende grad. Den cerebrale blodgennemstrømning og det intrakranielle tryk øges ved ketaminindgift, hvorfor stoffet traditionelt har været anset for at være kontraindiceret til patienter med hovedtraumer eller intrakranielle rumopfyldende processer. Denne uhensigtsmæssige effekt synes dog at kunne modvirkes af hyperventilation og samtidig indgift af benzodiazepin [4].

I dyreforsøg har ketamin vist sig at have en neuroprotektiv effekt i form af reduktion af celledød, og i enkelte studier med mennesker har man fundet, at ketamin har kunnet reducere forekomsten af postoperative kognitive forstyrrelser [5].

Karakteristisk for stoffet er risikoen for såkaldte psykotomimetiske bivirkninger, som forekommer i opvågningsfasen. De varierer i intensitet og manifestation og kan medføre delirium. Der kan være tale om hallucinationer i form af ud af kroppen-oplevelser, livlige drømme eller mistolkninger af eksterne sensoriske indtryk blandet med ophidselse, konfusion, eufori og angst. Den patientrapporterede forekomst af psykotomimetiske bivirkninger er som potensforholdet også fundet at variere med isomersammensætningen, således at den er ca. 5% for S-ketamin og 15% for den racemiske blanding [2]. Benzodiazepiner kan reducere de psykotomimetiske bivirkninger, der er forbundet med ketaminindgift [6].

## ANVENDELSE

Pga. bivirkningsprofilen er ketamin som totalt intravenøst anæstetikum uegnet til rutinebrug. Alligevel har stoffet en niche i anæstesiologien, primært i akutte situationer, som kræver generel anæstesi eller blot smertelindring og evt. sedation.

Stoffet gives oftest intravenøst eller intramuskulært, men kan også gives oralt, nasalt eller rektalt.

## Præhospitalt

De ovenfor nævnte karakteristiske effekter ved ketamin gør stoffet oplagt til brug i den præhospitalt akutindsats. Både til korterevarende anæstesi og i subanæstetiske doseringer, f.eks. til traumerelaterede udfordringer såsom personfrigørelse og diverse stabiliseringsprocedurer. I enkelte studier har man undersøgt anvendelsen af ketamin i præhospitalt situationer, hvor mulighederne for patientmonitorering typisk er begrænsede. I to retrospektive studier fra hhv. USA og Storbritannien har man fundet, at brug af ketamin er sikkert og effektivt, og man konkluderer, at anvendt præhospitalt synes stoffet ofte at være mere problemfrit end morfin og benzodiazepiner [7, 8]. I to prospektive, randomiserede, kliniske studier fra hhv. Frankrig og Sydsverige har man undersøgt kombinationen af morfin og ketamin som præhospital smertebehandling. I begge studier har man fundet, at tilsætning af mindre doser ketamin har en opioidbesparende effekt på behandlingsforløb, når der sammenlignes med tilsvarende forløb, hvor der alene blev anvendt morfin. Vedr. bivirkningsforekomst, såsom kvalme, opkastninger og hallucinationer, kunne der ikke påvises en signifikant forskel

på grupperne [9, 10]. En retrospektiv søgning i internet databasemateriale foretaget af denne artikels forfattere viser, at man i Akutlægebilen i København i perioden 2006-2010 anvendte ketamin i 201 tilfælde.

### Akut inhospitalt

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) anfører med reference til skandinaviske retningslinjer, at ketamin er et anbefalelsesværdigt stof til anæstesiinduktion hos akutte patienter, særligt i tilfælde med hypovolæmi eller kardiell instabilitet, hvor tidspres eller manglende praktisk mulighed kompromitterer den præoperative optimering [11].

Ketamin har været anvendt til sedation uden for operationsstuen, især til børn, f.eks. ved hjertekateterisation, stråleterapi, radiologiske undersøgelser, sårskiftninger eller tandbehandlinger. Der gives da små doser (< 1,0 mg/kg intravenøst), og evt. kombineres der med et antikolinergikum (for at hæmme spytkretionen) og et benzodiazepin eller propofol [9, 10].

Stoffet har imidlertid vist sig at have en neurotoksisk effekt på den umodne hjerne hos gnavere, og det har naturligvis medført en bekymring ved brug af ketamin til små børn [11].

### Smertebehandling

Det er påvist, at ketamin i mindre doser kan nedsætte det postoperative opioidbehov, hvorved der i teorien kunne forventes en lavere forekomst af opioidrelaterede bivirkninger, særligt kvalme og opkastninger. Det er dog langt fra i alle studier, man har kunnet eftervise denne positive effekt, og ketamins rolle som komponent i den perioperative analgesi er derfor fortsat uklar [12, 13].

I behandlingen af kroniske smertetilstande er der fundet en gunstig effekt på hyperalgesi og opioidtolerans, f.eks. ved cancerrelaterede smerter, fantomsmerter og iskæmiske ekstremitetssmerter, fibromyalgi, viscerale smerter m.m. Der er dog også på dette område behov for flere studier mhp. afdækning af bl.a. dosis-respons-forhold [14].

### Behandling af svær depression

Ketamininfusion (0,5 mg/kg i NaCl indgivet over 40 min) har vist sig at have markante antidepressive og antisuicidale virkninger hos patienter med svær depression. Effekten ses 1-2 timer efter infusion, topper efter 1-2 dage og holder i op til en uge. Derved kan S-ketamin i subanæstetiske doser måske have en plads som akut antidepressivum [15, 16].

### KONTRAINDIKATIONER

De psykotomimetiske bivirkninger, der er beskrevet ovenfor, kontraindicerer normalt ketamin til patienter

med delirium eller kendt psykiatrisk sygdom som f.eks. skizofreni, idet man frygter en forværring af de psykiske symptomer.

Patienter med forhøjet intrakranielt tryk eller svære øjenskader bør ikke ukritisk gives ketamin, da det kan øge trykket hhv. intrakranielt og i øjet. Da ketamin har en tendens til at give en moderat stigning i puls og blodtryk – og derigennem et øget myokardielt iltforbrug – er stoffet relativt kontraindiceret som monoanæstetikum ved iskæmisk hjertesygdom. Blodtryksstigningen kan også være uhensigtsmæssig ved tilstedeværelse af aneurismer.

### REKREATIVT BRUG

Misbrug af ketamin har eksisteret lige så længe som stoffet selv. Tidligere fandt det sted i visse subkulturer, men efterhånden ses det mere alment udbredt i natklubmiljøer.

Hest, super K, special K og kit-kat er nogle af gadenavnene. Det er vanskeligt at fremstille og er på det illegale marked derfor typisk ulovligt videregiveret fra veterinær- eller sundhedssektoren.

I Danmark hører S-ketamin under udleveringsbestemmelse AP4NB og må dermed kun udleveres til sygehuse eller nærmere bestemte speciallæger. Ketamin distribueres primært som injektionsvæske, men findes i misbrugsmiljøet oftest tørret til et pulver, der ryges eller insuffleres (sniffes), evt. i kombination med andre stoffer, typisk methylenedioxyamfetamin (MDMA/ecstasy), gammahydroxybutyrat (GHB), gammabutyrolacton (GBL) eller flunitrazepam (rohypnol).

Blandt misbrugere er stoffet populært for sine hallucinogene egenskaber. I studier med udenlandske ketaminmisbrugere er takykardi, palpitationer,

I Akutlægebilen i København har man i perioden 2006-2010 anvendt ketamin til 201 patienter.





## FAKTABOKS

Ketamin giver en dissociativ anæstesi.

Stoffet har både hypnotisk og analgetisk effekt og kan derfor bruges som monoanæstetikum.

S-ketamin er mere potent og har en lavere bivirkningsforekomst end racemisk ketamin.

Præhospitalt er stoffet velegnet til håndtering og behandling af hårdt kvæstede traumepatienter.

Ketamin kan modvirke hyperalgesi, mindske opioidtolerans og formentlig virke som akutfase-antidepressivum.

En dansk undersøgelse viste, at 13% af alle natklubgæster havde prøvet ketamin.

respirationsdepression, flashback eller længerevarende synsforstyrrelser beskrevet som uønskede virkninger [17]. Regelmæssigt og mere udtalt ketaminmisbrug kan medføre nedsatte kognitive funktioner, abdominalsmerter, vandladningsproblemer, forhøjede levertal samt hydronefrose og nyresvigt. Desuden ses der en højere depressionsscore hos ketaminmisbrugere end hos baggrundsbefolkningen [18, 19].

For første gang nogensinde blev der i 2010 publiceret en undersøgelse af omfanget af ketaminmisbrug i Danmark [20]. Blandt 1.623 natklubgæster fandt man, at 13% af mændene og 4% af kvinderne havde prøvet ketamin en eller flere gange. En tværsnitsundersøgelse omhandlende alle 17-19-årige danskere viste, at 1-2% havde erfaring med ketamin [20].

Dette tyder på en overraskende stigning i re-kreativt brug af ketamin. I Danmark er besiddelse af stoffet uden særlig tilladelse i øvrigt først blevet forbudt ved lov i 2008.

Som et kuriosum kan nævnes, at forfatterne er bekendte med en sag, hvor en patient blev tiltalt for uforsvarlig kørsel pga. fund af ketamin i blodet efter et trafikuheld. Akutlægen på stedet havde behandlet

patienten med ketamin, hvilket ikke fremgik af politiets rapport.

**KORRESPONDANCE:** Anne Grønberg Sørensen, Rolfsvej 21, st. tv., 2000 Frederiksberg. E-mail: annegronborg@gmail.com

**ANTAGET:** 23. marts 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 9. maj 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

- Domino EF. Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology* 2010;112:678-86.
- Adams HA, Werner C. Vom Razemat zum Eutomer: (S)-ketamin – Renaissance einer Substanz? *Anaesthesist* 1997;46:1026-42.
- Denmark TK, Crane HA, Brown L. Ketamine to avoid mechanical ventilation in severe pediatric asthma. *J Emerg Med* 2006;30:163-6.
- Schmittner MD, Vajkoczy SL, Horn P et al. Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:257-62.
- Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:131-42.
- Sener S, Eken C, Schultz CH et al. Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011;57:115-6.
- Svenson JE, Abernathy MK. Ketamine for prehospital use: new look at an old drug. *Am J Emerg Med* 2007;25:977-80.
- Porter K. Ketamine in prehospital care. *Emerg Med J* 2004;21:351-4.
- Galinski M, Dolveck F, Combes X et al. Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med* 2007;25:385-90.
- Johansson P, Kongstad P, Johansson A. The effect of combined treatment with morphine sulphate and low-dose ketamine in a prehospital setting. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:61.
- Jensen AG, Callesen T, Hagemo JS. Scandinavian clinical practice guidelines on general anaesthesia for emergency situations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:922-50.
- Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2010;104:401-6.
- Drasner K. Anesthetic effects on the developing nervous system – if you aren't concerned you haven't been paying attention. *Anesthesiology* 2010;113:10-2.
- Borsook D. Ketamine and chronic pain – going the distance. *Pain* 2009;145:271-2.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arc Gen Psychiatry* 2006;63:856-64.
- Rao TS, Andrade C. Innovative approaches to treatment – refractory depression: the ketamine story. *Indian J Psychiatry* 2010;52:97-9.
- Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician* 2004;69:2619-26.
- Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 2010;105:121-33.
- Ng SH, Tse ML, Ng HW et al. Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases. *Hong Kong Med J* 2010;16:6-11.
- Järvinen M, Demant J, Østergaard J. Stoffer og natteliv. København: Hans Reitzels Forlag 2010.



## LÆGEMIDDELSTYRELSEN

## TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 22. august 2011 ydes generelt ukladseret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(G-04-CA-01) Alfuzosin »2care4« depottabletter\*, 2care4 ApS

(J-01-FA-10) Azithromycin »Mylan« tabletter\*, Mylan ApS

(D-05-AX-02) Dovonex creme\*, Paranova Danmark A/S

(A-10-BD-08) Eucreas tabletter\*, PharmaCoDane ApS

(L-02-BG-06) Exemestan »Accord« tabletter\*, Accord Healthcare Ltd.

(B-01-AB-10) Innohep injektionsvæske\*, Orifarm A/S

(A-10-BA-02) Metformin »Pfizer« tabletter\*, Pfizer ApS

(R-03-AC-18) Onbrez Breezhaler inhalationspulver\*, Orifarm A/S

(N-05-AH-04) Seroquel XR depottabletter\*, Orifarm A/S

(N-03-AF-01) Tegretol L.P. depottabletter\*, Orifarm A/S

(N-03-AX-15) Zonegran kapsler\*, Abacus Medicine ApS

Denne bestemmelse trådte i kraft den 22. august 2011.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.