

Publisert: 16.12.2020

Ketamin i akuttbehandling utenfor sykehus

Ketamin er et gammelt legemiddel som i dag er aktuelt for nye indikasjoner. Denne artikkelen ser på bruk av legemiddelet i akuttbehandling utenfor sykehus, spesielt i ambulansetjeneste.

Ketamin ble utviklet av Parke-Davis laboratorier i USA i 1962. Legemiddelet ble tatt i bruk som anestesimiddel lenge før den farmakologiske virkningsmekanismen var belyst (1). Ketamin brukes ved flere typer smertefulle prosedyrer på sykehus, og har i mange år vært det mest brukte anestesimidlet i krigs- og katastrofesituasjoner i verden (1). En relativt ny indikasjon er depresjon etter at man rundt år 2000 erfarte at en lav dose av legemiddelet viste en antidepressiv effekt. Esketamin (Spravato), S-enantiomeren av racemisk ketamin, er i dag godkjent til bruk ved behandlingsresistent depresjon (2). Ketamin har også blitt brukt ved refraktær status epileptikus (3). Bakgrunnen for denne artikkelen er at ketamin er et aktuelt legemiddel for bruk av ambulansespersonell i Norge og internasjonalt.

Farmakologi

Ketamin er en antagonist til N-metyl D-aspartat (NMDA) reseptoren i tillegg til å ha andre virkningsmekanismer i sentralnervesystemet. NMDA-reseptoren formidler smerte gjennom den eksikatoriske transmittorsubstansen glutamat, og ketamins blokkering av denne reseptoren gir smertedempning (4). Ketamin har lav peroral, men høy parenteral biotilgjengelighet, gir rask effekt og har en kort halveringstid på 1,5-3 timer. Legemiddelet metaboliseres til mindre aktive metabolitter i lever hvorav norketamin er hovedmetabolitt (5, 6). Metabolismen er knyttet til CYP3A, CYP2B6 og CYP2C9 (6). Kun 4 % av aktiv substans skilles ut via nyrene, og dosereduksjon er vanligvis ikke nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon (5). Esketamin (S-ketamin) regnes som 4 ganger mer potent enn R-ketamin, og dobbelt så potent som racemisk ketamin (6). Ketamin kan administreres intravenøst, intramuskulært, intraøssøst og intranasalt (6, 7). Intramuskulær administrasjon krever høyere dose per kg kroppsvekt for effekt, og gir naturlig nok et mer langsamt recovery fra legemiddelets effekter. Intravenøs administrasjon er best dokumentert, mest forutsigbar og lettes styrbar for vedlikehold og ekstra doser (7).

Doser og bivirkninger

Bakgrunnen for økende bruk av ketamin i akuttbehandling utenfor sykehus skyldes at legemiddelet i liten grad påvirker sirkulasjon, respirasjon og luftveisreflekser. Disse egenskapene, i tillegg til fordelaktige farmakokinetiske egenskaper, gjør legemiddelet aktuelt ved f.eks. hypotensive traumer og kritisk skadde eller agiterte pasienter (7, 8). Ketamin i lave doser (0,1-0,4 mg/kg) har smertestillende og opioid-sparende egenskaper, og øker systolisk blodtrykk (7, 8). I en randomisert studie av 27 pasienter med fraktur i lange knokler var gjennomsnittlig dose av morfin i monoterapi hos 11 pasienter $13,5 \pm 3,2$ mg og i kombinasjon med ketamin hos 16 pasienter $7,0 \pm 1,5$ mg. Smerteangivelse målt med Numeric Rating Scale (NRS) fant signifikant høyere score for morfin; $5,4 \pm 1,9$ sammenlignet med morfin i kombinasjon med ketamin; $3,1 \pm 1,4$ (9).

I høyere doser (3-5 mg/kg intramuskulært eller 1-2 mg/kg intravenøst) gir ketamin en dissosiativ psykiske tilstand som bivirkning. En dissosiativ tilstand kjennetegnes ved manglende sammenheng i hukommelse, bevissthet eller opplevelse av seg selv (7). Når pasienten går ut av denne tilstanden kan vedkommende bli agittert, noe som kan kreve påfølgende administrasjon av adjuvante benzodiazepiner (10).

En studie med 800 pasienter fant at apné med ketamin var svært sjeldent forekommende, og bivirkninger knyttet til luftveier ble observert hos 3,9 % av pasientene (11). Økt salivasjon er rapportert, men dette ble ifølge en kilde håndtert best med sug, og ikke med forebyggende adjuvante legemidler (7). Bekymring for at ketamin skal gi økt intrakranielt trykk hos disponerte pasienter er ikke bekreftet i litteraturen, og det er også dårlig dokumentert hvorvidt pasienter med eksisterende hjertesykdom ikke bør få ketamin (7). Legemiddelet gir sjelden laryngospasme. Kvalme og brekninger sees gjerne hos barn, og da i forbindelse med intramuskulær bruk (7).

Praksis og erfaringer

Ketamin er egnet til prehospital bruk når legemiddelet administreres av spesialutdannet ambulansespersonell, men slik praksis krever gode rutiner, opplæring og fleksible kommunikasjonslinjer. En protokoll fra Queensland i Australia (12) beskriver intravenøs administrasjon som tryggest og mest forutsigbar for ambulansespersonell i kommunikasjon med ansvarlig og delegerende lege. I protokollen

beskrives hvilke indikasjoner som er aktuelle (f.eks. smerte ved alvorlig traume eller brannskader, akutte atferdsforstyrrelser og innledning til anestesi) hos voksne og barn. For hver indikasjon er det angitt tillatt doseringsområde og type administrasjon. For visse indikasjoner skal man alltid kontakte ansvarlig lege før oppstart, og all behandling utenfor protokoll skal godkjennes tilsvarende (12).

Intramuskulær administrasjon er aktuelt ved sterk agitasjon hvor etablering av intravenøs tilgang er umulig. Uheldige og fatale episoder med prehospital ketamin er særlig knyttet til slik behandling, og dette gjelder særlig erfaringer fra USA hvor ambulanspersonell er blitt presset av politi til å gi legemiddelet (13, 14). Agiterte pasienter utgjør en heterogen pasientgruppe som kan være intoksikerte med flere rusmidler og behandlingen skjer med utilstrekkelig anamnese, raske avgjørelser i til dels uoversiktlige og dramatiske situasjoner. En systematisk oversiktsartikkel som omfattet erfaringer med 650 pasienter fant at praksis med ketamin til agiterte pasienter var assosiert med økt behov for intubasjon når legemiddelet ble brukt i ambulanse til forskjell fra behandling i akuttmottak eller luftambulans (15).

Dokumentasjonsgrunnlaget for ketamin i ambulanse, luftambulans og akuttmottak er begrenset. Ifølge en nylig publisert metaanalyse inkluderte dokumentasjonen bare observasjonelle studier hvor de fleste var retrospektive i tillegg kasus-serier (4). En audit fra 2018 beskriver spesialutdannet ambulanspersonell sine erfaringer knyttet praksis med å administrere inntil 0,5 mg/kg ketamin intravenøst som smertestillende i prehospital setting. Konklusjonen var at denne type helsepersonell kan utføre behandlingen, men peker på behov for grundig opplæring i beregninger av dose fordi hos 9 (13 %) av 69 pasienter ble dose beregnet feil (16). Ingen av pasientene fikk mer enn maksimal dose, og feilberegningene gjaldt pasienter over 80 kg. Det er også gjort erfaringer fra Canada med intranasal ketamin, 0,75 mg/kg, som smertestillende i en placebo-kontrollert dobbelt-blind studie med 120 pasienter hvor ketamin eller placebo ble lagt til lystgass. Studien fant signifikant redusert smertescore med ketamin etter 30 minutter i forhold til placebo (76 % reduksjon med ketamin versus 41 % med placebo). Studien fant at primary care paramedics (til forskjell fra advanced care paramedics) kunne administrere intranasal ketamin effektivt og trygt utenfor sykehus (17).

I Norge er det forskjeller mellom helseforetak med hensyn til prehospital bruk av ketamin. Sykehuset Innlandet har brukt ketamin i ca. 15 år, med god erfaring og uten alvorlige hendelser (18). I løpet av kort tid er det planer om å bytte til esketamin. Administrasjon av ketamin har vært forbeholdt ambulanspersonell og sykepleiere med spesialkompetanse (sykepleiere med fagbrev ambulans samt spesialsykepleiere innenfor anestesi eller intensiv), men snart vil personale med vanlig fagbrev i ambulansfag og sykepleiere uten spesialkompetanse kunne håndtere legemiddelet. Indikasjonen er kun skadesmerter og smertefulle prosedyrer, som reponering eller forflytning av bruddskade. Ketamin skal ikke brukes til sedasjon eller behandling av generelle «sykdomssmerter». Man starter med 0,25 mg/kg intravenøst og kan titrere seg opp til maksimalt 0,5 mg/kg (maks 50 mg). Midazolam 2 mg gis på forhånd. Halv dose ketamin hos eldre og skrøpelige/hardt skadde, og disse får ikke midazolam. Ambulanspersonell og sykepleiere med spesialkompetanse har ikke konsultasjonsplikt, men skal ha en lav terskel for å konsultere AMK-lege eller annen anestesilege. Intravenøs administrering er hovedregel til voksne når man har venetilgang. Ketamin gis intranasalt til barn over 3 år/15 kg eller voksne uten venetilgang (da starter man med 1 mg/kg og kan titrere opp til maks 5 mg/kg). Bruk av intramuskulær ketamin er ikke vanlig. Det oppleves som en stor fordel at man ved smertefulle prosedyrer oppnår rask og relativt kortvarig smertelindring, i motsetning til da man tidligere kun hadde morfin (18). Ketamin kombineres gjerne med morfin for lengre smertedempning etter en prosedyre.

Konklusjon

Ketamin har farmakodynamiske- og kinetiske egenskaper som gjør legemiddelet egnet til akuttmedisinsk behandling utenfor sykehus. Dokumentasjonsgrunnlaget for bruk av legemiddelet til dette formålet har begrenset kvalitet, men det er ikke holdepunkter for at slik behandling er spesielt risikopreget ved gode rutiner. Ketamin kan administreres parenteralt, og det skiller mellom lavere doser brukt som smertestillende og høyere doser for behandling av sterk agitasjon. Alvorlige bivirkninger har gjerne vært knyttet til behandling av agitasjon med behov for intramuskulær administrasjon. Esketamin vil på bakgrunn av økt potens og behov for mindre volum være et aktuelt alternativ, særlig for intranasal administrasjon. Opplæringsbehovet i ambulansetjenesten vil avhenge av vurdering av nødvendig kompetanse, hvilken type formulering av ketamin som skal håndteres, og hvilke indikasjoner og doser som er aktuelle. Gode kommunikasjonsmuligheter med ansvarlig lege under transport til sykehus er nødvendige.

Referanser

1. Øye I. Ketamin – medienes nye motedop? Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1464-6.
2. Spravato. [Spravato «Janssen» - Felleskatalogen](#). Oppdatert 19. august 2020.
3. Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. Seizure 2015; 30:14-20.

4. Bansal A, Miller M et al. Ketamine as a prehospital analgesic: a systematic review. *Prehosp Disaster Med* 2020; 35: 314–321.
5. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. L22.3.1.4 Ketamin. <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.4/Ketamin>. Besøkt 3. desember 2020.
6. Peltoniemi MA, Hagelberg NM et al. Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 1059-1077.
7. Kitch BB. Out-of hospital ketamine: review of a growing trend in patient care. *JACEP Open* 2020; 1: 183-189.
8. The American College of Surgeons Committee on Trauma (ACS-COT), the American College of Emergency Physicians (ACEP), the National Association of State EMS Officials (NASEMSO), the National Association of EMS Physicians (NAEMSP) and the National Association of EMTs (NAEMT). Ketamine Use in Prehospital and Hospital Treatment of the Acute Trauma Patient: A Joint Position Statement [4/29/20]. <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/endorsed-documents/endorsed-documents-ketamine-use-In-prehospital-and-hospital-treatment.ashx?la=en&hash=79FD355F51A43C1C1F2F546089250DCFD3CDFD52>. Besøkt 8. november 2020.
9. Johansson P, Kongstad P et al. 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.
10. Green SM, Roback MG et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 449-461.
11. Green SM, Roback MG et al. Predictors of airway and respiratory adverse events with ketamine sedation in the emergency department: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 158-168.
12. Drug Therapy Protocols: Ketamine. State of Queensland (Queensland Ambulance Service) 2020. Besøkt 6. oktober 2020.
13. FD medic gave high dose of ketamine to patient who later died. <https://www.ems1.com/ketamine/articles/report-fd-medic-gave-high-dose-of-ketamine-to-patient-who-later-died-qtigRbGnltjzVPMY/>. Besøkt 6. oktober 2020.
14. Minnesota paramedic speaks out against police use of ketamine injections. <https://theintercept.com/2020/08/25/ketamine-police-use-minnesota/>. Besøkt 6. oktober 2020.
15. Mankowitz SL, Regenbergs P et al. Ketamine for rapid sedation of agitated patients in the prehospital and emergency department settings: A systematic review and proportional meta-analysis. *The Journal of Emergency Medicine* 2018; 55: 670–681.
16. Metcalf M. Ketamine administration by HART paramedics: a clinical audit review. *Journal of Paramedic Practice*. October 2, 2018. <https://www.paramedicpractice.com/features/article/ketamine-administration-by-hart-paramedics-a-clinical-audit-review>. Besøkt 6. oktober 2020.
17. Andolfotti G, Innes K et al. Prehospital analgesia with intranasal ketamine (PAIN-K): A randomized double-blind trial in adults. *Ann Emerg Med* 2019; 74: 241-250.
18. medd. Anestesilege, Sykehuset Innlandet HF, Prehospital Divisjon. 14. desember 2020.