



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2013-2015

Evaluatie van langdurige behandeling met ketamine bij chronische pijnpatiënten

**Emilie DE SMEDT
Laurens DE SPIEGELEER**

Promotor: Prof. Dr. Jacques Devulder
Co-promotor 1: Dr. Griet Brusselmans
Copromotor 2: Dr. Liesbeth Goubert

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot
MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2013-2015

Evaluatie van langdurige behandeling met ketamine bij chronische pijnpatiënten

Emilie DE SMEDT
Laurens DE SPIEGELEER

Promotor: Prof. Dr. Jacques Devulder
Co-promotor 1: Dr. Griet Brusselmans
Copromotor 2: Dr. Liesbeth Goubert

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot
MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

VOORWOORD

Graag willen we dr. Brusselmans bedanken. U hebt ons met helder inzicht doorheen dit onderzoek geleid. Bedankt voor het zo vlot bereikbaar zijn en het zo vlug paraat staan bij problemen.

Ook willen we graag lic. An Diericx bedanken voor het verzamelen van de vragenlijsten en prof. Liesbeth Goubert voor het verzamelen van de dagboekgegevens. Tenslotte dienen we ook prof. Devulder te bedanken.

LIJST FIGUREN

- Figuur 1** Effect van ketamine naargelang de dosis
- Figuur 2** Leeftijdsverdeling volgens geslacht
- Figuur 3** Verdeling van de onderzoeksgroep volgens diagnose
- Figuur 4** Onderverdeling van de perifere neuropathische pijn
- Figuur 5** Medicatiegebruik van de onderzoeksgroep
- Figuur 6** Duur ketaminetherapie(jaren)
- Figuur 7** NRS score voor en na behandeling
- Figuur 8** PDI score voor en na behandeling
- Figuur 9** HADS-Depressie en HADS-Angst voor en na behandeling
- Figuur 10** Vergelijking van gemiddelde pijn (NRS score) doorheen de dag bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 11** Gemiddelde en mediane pijn (NRS-score) bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 12** Hinder door pijn bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 13** Mogelijkheid uit te voeren wat die dag gepland was bij de nieuwe en oude onderzoeksgroep
- Figuur 14** Nachtrust bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 15** Vermoeidheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 16** Vergeetachtigheid, afgeleid zijn, verward denken en cognitieve symptomen bij nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 17** Misselijkheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 18** Hoofdpijn bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 19** Duizeligheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 20** Positieve emoties bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 21** Negatieve emoties bij de nieuwe en oude patiëntengroep
- Figuur 22** Verband tussen duur van infusie en het analgetisch effect

LIJST TABELLEN

Tabel 1	Psychotrope effecten van ketamine ('K-hole')
Tabel 2	Effect van ketamine op de verschillende receptoren
Tabel 3	Effect van ketamine in subanesthetische dosis op de leverwaarden
Tabel 4	Labowaarden voor en na behandeling
Tabel 5	NRS score voor en na behandeling
Tabel 6	SF-36 score voor en na behandeling
Tabel 7	PDI score voor en na behandeling
Tabel 8	HADS-Depressie en HADS-Angst voor en na behandeling
Tabel 9	Beschrijving van de onderzoeksgroep
Tabel 10	Verdeling van de onderzoeks groep volgens diagnose
Tabel 11	Vergelijking van gemiddelde pijn (NRS score) doorheen de dag bij de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 12	Vergelijking van mediane pijn (NRS score) bij de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 13	Hinder door pijn bij de de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 14	Mogelijkheid uit te voeren wat die dag gepland was: vergelijking tussen de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 15	Mogelijkheid uit te voeren wat die dag gepland was bij oude patiëntengroep: vergelijking van de waarden voor en na toediening
Tabel 16	Nachtrust bij de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 17	Vermoeidheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 18	Vergelijking van de vergeetachtigheid, afgeleid zijn, verward denken en cognitieve symptomen voor en na toediening bij de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 19	Vergelijking tussen de ervaren vergeetachtigheid, afgeleid zijn, verward denken en cognitieve bijwerkingen voor en na toediening bij de oude patiëntengroep.
Tabel 20	Vergelijking van de positieve emoties tussen de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 21	Vergelijking van de positieve emoties voor en na toediening
Tabel 22	Vergelijking van de negatieve emoties tussen de nieuwe en oude patiëntengroep
Tabel 23	Vergelijking negatieve emoties voor en na toediening bij de nieuwe patiëntengroep
Tabel 24	Effect en bijwerkingen van ketamine bij chronische pijnpatiënten
Tabel 25	Duur van het effect van ketamine bij chronische pijnpatiënten
Tabel 26	Effect van ketamine bij depressieve patiënten
Tabel 27	Patiënten met verhoogde leverwaarden uit deze studie

LIJST AFKORTINGEN

ACR	American College of Rheumatology
AF	Alkalisch fosfatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartaat aminotransferase
Cr	Creatinine
CADSS	Clinician Administered Dissociative States Scale
CRPS	Complex regional pain syndrome
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
DILI	Drug induced liver injury
ECT	Elektroconvulsieve therapie
EPD	Elektronisch patiëntendossier
FM	Fibromyalgie
GGT	Gamma glutamyl transpeptidase
HADS	Hospital Anxiety Depression Score
Hb	Hemoglobine
Hct	Hematocriet
HPA-as	Hypothalamus – hypofysaire – adrenale as
M	Gemiddelde (Mean)
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
NMDA-receptor	N-methyl-D-Aspartaat-receptor
NRS	Numeric Rating Scale
NS	Niet significant
OR	Odds ratio
PCP	Phencyclidine (1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine)
PDI	Pain Disability Index
Pt	Patiënt
RBC	Aantal rode bloedcellen
RCDW	Red cell distribution width
SD	Standaarddeviatie
SF-36 v2	Short Form health survey, bestaande uit 36 vragen, versie 2
SHW	Shapiro Wilk test
SHWP	P-waarde van de Shapiro Wilk test

TCA	Tricyclische antidepressiva
ULN	Upper limit of normal (hoogste normale waarde)
VAS	Visuele analoge schaal
WBC	Aantal witte bloedcellen

VERKLARENDE WOORDENLIJST

Allodynie: [G, allo = ander; odyne = pijn] stoornis in de pijngewaarwording: pijn t.g.v. een stimulus (zoals aanraking, lichte druk, matige warmte of koude) die normaal geen pijn veroorzaakt.(1)

Centraal neuropathische pijn: gegeneraliseerde neuropathische pijn op t.g.v. een letsel t.h.v. het ruggenmerg of hersenen.(2)

Centrale sensitisatie: verhoogde respons van de nociceptieve neuronen van het centraal zenuwstelsel na afferente input.(1)

CRPS: aandoening waarbij na een schadelijke stimulus, immobilisatie of zonder oorzaak continue pijn, hyperalgesie of allodynie optreedt. Oedeem, veranderingen in huiddoorbloeding of abnormaal zweten is mogelijk. Twee subvormen worden onderscheiden: type 1 zonder zenuwletsel (Sudeck atrofie) en type 2 met zenuwletsel (causalgie).(3,4)

Fibromyalgie: aandoening gekenmerkt door chronische, niet reumatische aandoening met pijn en stijfheid in de gewrichten.(5)

Fantoompijn: pijn door hyperexcitabiliteit van de regenererende perifere zenuwuiteinden (nerve sprouting) na het verlies van een ledemaat.(6,7)

Geheugen

- **episodisch:** herinneringen aan persoonlijke ervaringen (plaats en ruimte);
- **semantisch:** algemene kennis over de wereld;
- **werkgeheugen:** tijdelijke opslagplaats van taak-relevante informatie;
- **procedureel:** motorische en cognitieve vaardigheden (fietsen, lezen,...);
- **perceptueel representatie geheugen:** het sneller herkennen van een bepaalde stimulus als men deze eerder heeft waargenomen (priming).(8)

Hyperalgesie: verhoogde gevoeligheid voor pijn, meer pijn dan men zou verwachten, na een pijnlijke stimulus.(1)

Long term potentiation: efficiëntere prikkeloverdracht t.h.v. de synapsen van de hippocampus na hoog frequente stimulatie.(8)

N-back: deze test gaan de functie van het werkgeheugen na. Men krijgt een sequentie van letters. Bij bijvoorbeeld een 2-back dient men zich de letter te herinneren die 2 letters eerder op het scherm verschenen was.(9)

Neuropathische pijn: klinische beschrijving (geen diagnose) van pijn t.g.v. een letsel of ziekte (diabetes mellitus, vasculitis, ischemie,...) van het somatosensorisch zenuwstelsel.(1)

Therapieresistente depressie: een depressie resistent aan 2 of meer antidepressiva in monotherapie of 4 of meer therapieën met meerdere antidepressiva.(10)

Type 1 fout: het onterecht verwerpen van de nulhypothese.

Wind-up fenomeen (bij pijn): ervaren van een verhoogde pijnintensiteit na herhaalde stimulatie van de groep C perifere zenuwvezels t.g.v. synaptische veranderingen in de prikkeloverdracht.(11)

Wisconsin card sorting test: deze test gaat de executieve functies na. Elke kaart heeft 3 eigenschappen: het aantal vormen dat er op staan (1 tot 4), de kleur van de vormen (blauw, rood, groen of geel) en het soort vorm (ster,

driehoek, kruis of cirkel). Er wordt gevraagd deze kaarten te sorteren, waarbij de onderzoeker bepaalt of dit juist of fout gebeurt. De spelregels worden door de onderzoeker regelmatig veranderd (bv. eerst op vorm sorteren, vervolgens op kleur). De tijd dat men nodig heeft om zich hieraan aan te passen, wordt gemeten.(12)

INHOUDSTAFEL

Voorwoord	iv
Lijst figuren	vii
Lijst tabellen	viii
Lijst afkortingen	ix
Verklarende woordenlijst	xi
Inhoudstafel	1
Abstract	3
1. Inleiding	5
1.1 Plaatsbepaling van ketamine bij chronische pijnpatiënten	6
1.2 Werkingsmechanisme	7
1.3 Gekende nevenwerkingen van ketamine bij recreatief gebruik.	9
1.3.1 Nevenwerkingen t.h.v. het centraal zenuwstelsel	9
1.3.2 Cardiovasculaire nevenwerkingen	11
1.3.3 Nevenwerkingen t.h.v. lever, nieren, urinewegen en galblaas	11
1.3.4 Inductie van verslaving	12
1.4 Gekende bijwerkingen van ketamine bij klinisch gebruik	13
1.4.1 Bijwerkingen	13
1.4.1.1 Psychomimetische en dissociatieve symptomen	13
1.4.1.2 Cognitieve bijwerkingen	14
1.4.1.3 Cardiovasculaire bijwerkingen	14
1.4.1.4 Respiratoire bijwerkingen	15
1.4.1.5 Nevenwerkingen t.h.v. lever, nieren, urinewegen en galblaas	15
1.4.1.6 Miscellaneous	16
1.4.2 Risicopatiënten	16
2. Onderzoeksvraag	17
2.1 Retrospectief onderzoek	17
2.2 Prospectief onderzoek	17
3. Materialen en methoden	18
3.1 Materialen	18
3.2 Methodes	19
4. Resultaten	22
4.1. Retrospectief onderzoek	22
4.1.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep	22

4.1.1.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. leeftijd en geslacht	22
4.1.1.2 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. diagnose	22
4.1.1.3 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. medicatie	23
4.1.1.4 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. duur therapie	24
4.1.2 Interpretatie labowaarden	24
4.1.2.1 Algemene bloedwaarden	24
4.1.2.2 Leverwaarden	25
4.1.2.3 Nierwaarde (ureum, creatine)	25
4.1.2.4 Ontstekingswaarde (CRP, WBC)	25
4.1.3 Interpretatie vragenlijsten (NRS, HADS, PDI, SF-36)	26
4.1.3.1 NRS	26
4.1.3.2 SF-36	27
4.1.3.3 PDI	28
4.1.3.4 HADS	29
4.2 Prospectief onderzoek	31
4.2.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep	31
4.2.1.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. leeftijd en geslacht	31
4.2.1.2 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. diagnose	31
4.2.2 Interpretatie dagboekgegevens	32
4.2.2.1 Pijn	32
4.2.2.2 Dagelijks functioneren	35
4.2.2.3 Slaap en vermoeidheid	38
4.2.2.4 Cognitieve symptomen	40
4.2.2.5 Patient reported outcomes - miscellaneous	43
4.2.2.6 Psychomimetische bijwerkingen:	44
4.2.2.7 Negatieve emoties	48
5. Discussie	51
5.1 Effectiviteit	51
5.1.1 Analgetisch effect	51
5.1.2 Effect op de stemming	53
5.1.3. Effect op dagelijks functioneren	54
5.2 Veiligheid	55
5.2.1 Psychomimetische bijwerkingen	55
5.2.2 Miscellaneous	56
5.2.3 Cognitieve symptomen	56
5.2.4 Vitale parameters	56
5.3 Sterktes en tekortkomingen van het onderzoek	57
5.3.1 Sterktes	57
5.3.2 Tekortkomingen	57
5.4 Conclusie	58
5.5 Bijkomend onderzoek	58
6. Referentielijst	60
7. Bijlagen	a

ABSTRACT

SITUERING: Ketamine wordt al sinds 1962 gebruikt als anestheticum, maar het wordt ook voor diverse andere indicaties aangewend zoals depressie en chronische pijn. De literatuur is evenwel niet eenduidig over het pijnstillend effect van maandelijks, intraveneuze ketamine bij patiënten met chronische pijn. Dit is de eerste studie dat het effect van ketamine a.d.h.v. dagboekgegevens nagaat. De bijwerkingen van ketamine bij recreatief gebruik zijn goed gekend en dit creëert een vrees voor het gebruik ervan in een klinische setting. Er werd eveneens nagegaan of deze vrees gegrond is.

METHODEN: In het retrospectieve deel van deze studie werden 77 patiënten, die al minimum één jaar maandelijks met ketamine (0.3mg/kg/u gedurende 4 uur) werden behandeld, geselecteerd. De NRS-score en het resultaat van de SF-36, HADS, en PDI van vóór de behandeling werd vergeleken met de score na minimum een jaar behandelen. Ook werden de laboresultaten (RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RCDW, AST, ALT, AF, GGT, ureum, Cr, CRP, WBC) vergeleken.

In het prospectieve deel ondergingen 17 andere patiënten de therapie (0.3mg/kg/u gedurende 4 uur). Elf patiënten werden reeds minimum gedurende een jaar behandeld volgens dit therapieschema met ketamine, 6 patiënten ondergingen de behandeling voor de eerste keer. De patiënten vulden gedurende een week voor infusie tot minstens 3 weken na infusie een dagboek in, dat peilt naar pijn, dagelijks functioneren en positieve en negatieve emoties. De gegevens werden geanalyseerd a.d.h.v. SPSS versie 21.

RESULTATEN: Uit het retrospectieve deel van dit onderzoek bleek dat het aantal rode bloedcellen en het hematocriet bij de 77 patiënten die minimum één jaar werden behandeld, significant daalde t.o.v. de waarde vóór therapie (resp. $p=0.049$ en $p=0.003$). Bij 9 patiënten trad een beperkte verhoging van de leverwaarden (AST of ALT) na behandeling op. De andere labowaarden verschilden niet significant t.o.v. de waarde voor behandeling. De NRS-score werd bij 51 patiënten bekomen en bleek bij niemand verbeterd te zijn, 72.5% van de patiënten had dezelfde score en bij 27.5% steeg de score. Uit de SF-36 vragenlijst bleek het fysiek functioneren, de lichamelijke pijn van de afgelopen vier weken en het sociaal functioneren significant verbeterd te zijn (resp. $p=0.044$, $p=0.002$, $p=0.003$). De andere variabelen (behalve rolbeperking door emotioneel probleem) verbeterden ook, maar niet significant. Ook de HADS en de PDI score verbeterden en deze verbetering was eveneens niet significant. De drie vragenlijsten werden elk door 44.2% van de patiënten ingevuld.

Uit de dagboekstudie (prospectieve deel) bleek dat de gemiddelde pijn bij de nieuwe patiëntengroep significant verbeterde en dat dit effect aanhield gedurende de 4 weken na toediening ($p < 0.001$). De routinematige patiënten ervaarden de grootste verbetering van de pijn gedurende de eerste 2 weken na toediening ($p < 0.001$). De NRS-score bleek bij de nieuwe patiëntengroep evenwel significant hoger te zijn. Voor de nieuwe patiënten kon een significante daling in hinder door pijn tot 4 weken na toediening ($p = 0.020$) en een significante verbetering in wat kon worden uitgevoerd van wat men gepland had tot 3 weken na toediening ($p = 0.018$) aangetoond worden. Hoewel een significante verbetering van de hinder door pijn tot drie weken na toediening in de routinematige patiëntengroep aangetoond kon worden ($p = 0.026$), trad geen significante verbetering op in wat men kon uitvoeren van geplande activiteiten. De nachtrust verbeterde significant bij de oude patiëntengroep ($p = 0.029$), maar niet bij de nieuwe patiëntengroep. De vermoeidheid was voor beide groepen gedurende de vier weken na behandeling significant lager ($p = 0.008$ en $p = 0.004$). Een duidelijke beperking van cognitief functioneren trad op na toediening bij de nieuwe patiëntengroep, dit trad niet op bij de oude patiëntengroep. De routinematige patiëntengroep had significant minder last van misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid dan de nieuwe patiëntengroep ($p < 0.001$). Hallucinaties waren ernstiger bij de nieuwe patiëntengroep. De routinematige patiëntengroep ervaarde significant meer positieve emoties ($p > 0.001$) en significant minder negatieve emoties ($p < 0.001$) dan de nieuwe patiëntengroep. De nieuwe patiëntengroep ervaarde wel een daling in negatieve emoties na infusie.

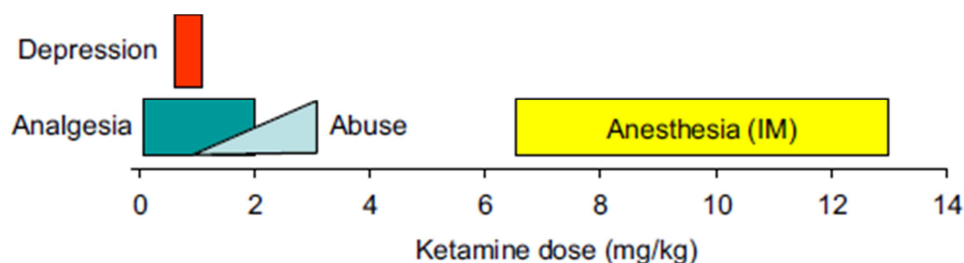
CONCLUSIE: De pijnscore bevestigd na minimum een jaar behandelen kan onvoldoende de pijnverbetering aantonen, een dagelijkse bevestiging wel. Deze studie kon geen ernstige bijwerkingen van ketamine aantonen.

Keywords: Ketamine, chronische pijn, subanesthetische dosis, langdurige behandeling, dagboekstudie, dagelijks functioneren.

1. Inleiding

In 1962 werd ketamine ontwikkeld als alternatief voor phencyclidine (PCP), een dissociatief anestheticum met belangrijke psychotrope bijwerkingen. Ketamine is goedkoop, snelwerkend, het heeft minder psychotrope bijwerkingen dan PCP en geen deprimerende effecten op het ademhalingscentrum.(13,14,15,16) Het staat op de WHO lijst van essentiële geneesmiddelen, het wordt als anestheticum in ontwikkelingslanden gebruikt.(15,17) In de westerse wereld wordt het afhankelijk van de dosis gebruikt voor (zie figuur 1):

- pre-operatieve sedatie;
- anesthesie, voornamelijk bij kinderen;
- post-operatieve pijnstilling;
- analgesie, zowel voor acute pijn als chronische pijn, doorbraakpijn t.g.v. kanker;
- behandeling van migraine (zowel profylactisch als bij een pijnopstoot);
- vermindering van de nood aan opioïde analgetica, zowel bij acute als chronische pijn;
- depressie;
- asthma.(14,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33)



Figuur 1 Effect van ketamine naargelang de dosis. (35) Al bij een zeer lage dosis treedt analgesie op.

Ketamine is een dissociatief anestheticum: een hoge dosis ketamine onderbreekt de thalamocorticale baan en hierdoor kan auditieve, visuele en somatosensorische informatie de cortex niet bereiken (sensoriële isolatie).(23) De patiënt lijkt wakker, maar is niet in staat de informatie te verwerken.(17,18,34)

1.1 Plaatsbepaling van ketamine bij chronische pijnpatiënten

Pijnvermindering na éénmalige toediening van ketamine in subanesthetische dosis is voor diverse vormen van chronische pijn aangetoond, vooral voor pijnsyndromen waarbij allodynie en hyperalgesie centraal staan t.g.v. centrale sensitisatie (nl. fibromyalgie, centraal neuropathische pijn, CRPS, fantoompijn, irritable bowel syndrome, allodynie bij kankerpijn, ischemische pijn, orofaciale pijn, migraine,...).(8,13,23,17,29,36) T.g.v. een letsel van het somatosensorisch systeem, worden immuuncellen en inflammatoire cytokines geactiveerd, gevolgd door een opregulatie van de NMDA-receptoren (wind-up fenomeen) en dit induceert allodynie en hyperalgesie.(14,37) Ketamine wordt al meer dan 30 jaar gebruikt voor de behandeling van chronische pijn.(17) Kwalitatieve studies die het effect van herhaaldelijke toediening van ketamine nagaan, zijn echter beperkt.(17,20)

Ketamine is een mogelijke behandelingsoptie in 3^{de} lijn voor patiënten met fibromyalgie (FM).(11,38) Het grootste deel van de patiënten van deze studie hebben FM. FM wordt gedefinieerd door het American College of Rheumatology als een chronische, niet reumatische aandoening met pijn en stijfheid in de gewrichten. Er treedt een overgevoeligheid (allodynie) op specifieke anatomische plaatsen op, tender points genoemd.(39) Tevens kunnen subjectieve klachten optreden zoals chronische vermoeidheid, verminderd cognitief functioneren (fibrofog), slaapproblemen, rugpijn, constipatie of diarree, etc. Deze symptomen moeten minstens 3 maanden aanwezig te zijn en de patiënt dient geen andere aandoening te hebben die de pijn zou kunnen verklaren.(11,38,40,41) Het is een frequent voorkomende aandoening (2% van de bevolking) en treedt vaker op bij vrouwen.(11)

De pathofysiologie van fibromyalgie is complex. Er treedt een verstoorde verwerking van de pijnprikkel op met centrale sensitisatie tot gevolg.(11) Hierbij speelt glutamaat (naast substance P, serotonine, NO,...) een rol.(42) Tevens hebben deze patiënten een verstoorde HPA-as, ook genetische factoren en omgevingsfactoren liggen aan de basis.(41,43) Het onderscheid met pijn van psychogene oorsprong is niet altijd duidelijk, zo is er evidentie voor een mogelijk anatomisch substraat bij fibromyalgie, maar tevens valt de aandoening onder de DSM criteria voor een somatoforme aandoening.(44)

Bepaalde antidepressiva (TCA's, SSRI's, SNRI's), anti-epileptica (pregabline en gabapentine) en analgetica (tramadol met eventueel paracetamol) zijn beschreven als farmacologische opties bij de behandeling van fibromyalgie, een gouden standaard is er evenwel niet. Tevens wordt het advies

geformuleerd deze farmacologische aanpak te combineren met niet farmacologische maatregelen zoals cognitieve gedragstherapie en aerobe oefentherapie. Een multidisciplinaire aanpak die rekening houdt met de psychische toestand van de patiënt heeft de grootste kans op slagen. Bij falen van de hierboven aangehaalde farmacologische therapie kan ketamine aangewend worden.(17,38,40)

Een verhoogde gevoeligheid van centrale NMDA-receptoren is vooropgesteld als primaire oorzaak van FM. Een toediening van een lage dosis ketamine geeft een significante ($p < 0.001$) reductie van symptomen bij een groot deel van de patiënten met FM.(3,11,45) Ketamine induceert pijnverlichting, het vermindert de allodynie t.h.v. de trigger points en het verhoogt de pijntolerantie.(3,17,34,40) Wood stelt echter dat een tekort aan dopamine in het limbisch systeem mede aan de basis ligt van fibromyalgie. De affiniteit van ketamine voor dopaminerge receptoren is groter dan voor de NMDA-receptor en een gunstig effect van pramipexole, een dopamine agonist, is aangetoond.(45) Dit verschuift het theoretisch model van FM: niet de ontregeling van de NMDA-receptoren zou aan de basis liggen van fibromyalgie, maar de onderdrukte dopaminerge baan van het limbisch systeem.(11,46) Het onderzoek hieromtrent is zeer actueel, het aantal gepubliceerde artikels omtrent de etiopathogenese van FM en de rol van ketamine in de behandeling ervan is de laatste jaren dan ook sterk gestegen.

1.2 Werkingsmechanisme

Ketamine is een NMDA-receptor antagonist en inhibeert de werking van excitatoir glutamaat.(47,48) Glutamaat is de belangrijkste neurotransmitter losgelaten door C-vezels.(13) Het excitatoir glutamaat kan binden op verschillende subtypes post-synaptische glutaminerge receptoren: NMDA-R, kainate-R, AMPA-R en metabotrope receptoren. De NMDA-receptor bestaat uit 4 tot 5 subunits, de NR2B subunit is steeds aanwezig, de anderen zijn variabel. De affiniteit van ketamine voor de NMDA-receptor wordt door de aanwezige subunits bepaald.(49) Ketamine bindt t.h.v. de phencyclidinebindingsplaats, deze bindingsplaats is gesitueerd in de receptor en het blokkeert hierdoor het open kanaal. Phencyclidine is een NMDA-antagonist, maar is wegens zijn bijwerkingen waaronder neurotoxiciteit en psychomimetisch effect vervangen door ketamine.(19) Activatie van NMDA-receptoren is strikt gereguleerd in het menselijk lichaam, het staat immers in voor de transductie van de pijnprikkel. De NMDA-receptor is een 'coincidence detector': glutamaat én het co-agonist glycine én een lage concentratie extracellulair magnesium zijn vereist om de receptor te activeren. Indien aan deze voorwaarden voldaan is, fungeert de receptor als ionkanaal voor Na^+ , K^+ en Ca^{2+} .(50)

Ten gevolge van een repetitieve stimulatie van de C-vezels treedt een wind-up fenomeen op: de NMDA-receptoren worden sensitiever (er treedt een verlaging van de treshold voor depolarisatie op) en ook het aantal receptoren stijgt. Dit leidt tot hyperalgesie en allodynie.(11,34) Ketamine gaat deze sensitisatie net tegen.(13,47)

Vanuit het centraal zenuwstelsel (cortex, nucleus raphe magnus, locus coeruleus, rostraventrle medulla) dalen banen af naar de nociceptieve neuronen van de dorsale hoorn. Deze banen kunnen een inhiberend of faciliterend effect hebben op pijn en zo de pijnperceptie beïnvloeden. Mogelijks heeft ketamine ook via dit mechanisme een modulerende rol in pijnperceptie.(24,51)

Ketamine heeft mogelijks ook een lokaal anti-inflammatoir effect, immunomodulatie door inhibitie van TNF, IL-1 en IL-6 wordt hierbij verondersteld, maar dit werd nog noog nooit m.b.v. RCT's aangetoond.(14,15,34,52-55)

Ketamine werkt ook in op diverse andere receptoren, hetgeen de bijwerkingen verklaart (zie tabel 2).

Ketamine heeft ook een belangrijk antidepressief effect. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat ketamine de NMDA-receptoren op de GABA-neuronen antagoneert. Hierdoor valt inhibitie door GABA-neuronen weg en stijgt de firing rate van glutamaterge neuronnen. Dit glutamaat kan niet op NMDA-receptoren binden, maar wel op AMPA-receptoren, leidend tot een antidepressief effect.(56-58) Riluzole bindt enkel op AMPA-receptoren en heeft een gelijkaardig effect.(49) SSRI's, ECT en tricyclische antidepressiva verhogen de expressie het m-RNA van de subunits van de NMDA-receptor.(59) Toenemend onderzoek wijst uit dat de klassieke anti-depressieve therapieën en ketamine een common pathway hebben, waarbij de AMPA-receptoren centraal staan.(49) In 2000 toonde een eerste placebo-gecontroleerde studie een duidelijk effect van ketamine op depressie aan.(60) Sindsdien werden veel studies opgezet die een snelle en significante verbetering aantoonde van ketamine bij (therapie)resistente depressie en zelfmoordgedachten na een eenmalige infusie.(28,61-63) Klassieke antidepressiva (TCA, SSRI) werken slechts na 4-6 weken, er is een bijzondere interesse naar medicatie die al sneller werkt om deze periode te overbruggen.(3,64)

Ketamine is zowel water- als vetoplosbaar en verschillende toedieningswegen zijn mogelijk: intraveneus, intramusculair, intranasaal, per oraal, sublinguaal, rectaal en intrathecaal.(14,65) De biologische beschikbaarheid na orale toediening is echter beperkt, i.t.t. intraveneuze toediening. Ketamine passert na 1 tot 10 minuten de bloedhersenbarrière en de concentratie t.h.v. de hersenen is 4

tot 5 maal hoger dan de serumconcentratie, het is immers vetoplosbaar en minimaal gebonden aan plasmaproteïnes (12%).(66) Intrathecale toediening wordt om deze reden zelden aangewend en kan neurotoxisch zijn.(13)

1.3 Gekende nevenwerkingen van ketamine bij recreatief gebruik.

Ketamine misbruik is in veel landen (China met als uitschieter Hong Kong, Nederland, Philadelphia,...) een probleem en er is een sterke stijging in gebruik de afgelopen 10 jaar.(19) Het wordt benoemd als super K, vitamine K, Kit-Kat, etc. en kan geïnhaleerd, gerookt of geïnjecteerd worden.(67) Zeer snel na inname treedt het hallucinogene effect op dat zowel als aangenaam als beangstigend kan ervaren worden. Bij hoge dosissen ervaart men de K-hole t.g.v. dissociatie, dit wordt ook benoemd als de 'out of body experience'.(14) In het uitgaanscircuit neemt men meestal lagere dosissen in, hetgeen een dromerige status induceert.(13,68)

Bijwerkingen die optreden bij ketamine misbruik geven een idee van de mogelijke bijwerkingen bij klinisch gebruik. Toch mag dit niet blind geëxtrapoleerd worden aangezien men een zeer hoge dosis op korte tijd inneemt. Eveneens is men vaak ook verslaafd aan andere genotsmiddelen zoals alcohol, cannabis, heroïne, cocaine, etc. De effecten van ketamine zijn daarom vaak moeilijk te onderscheiden van de effecten van bovengenoemde drugs.(69) Ook worden stoffen gemengd met ketamine, die ook schadelijke effecten kunnen hebben.(67) Orgaanschade op lange termijn door ketamine wordt vastgesteld bij gebruikers die frequent ketamine in hoge dosis gebruiken, gedurende vele jaren. Men neemt aan dat de totale dosis ketamine de voornaamste determinant voor orgaanschade is.(70)

1.3.1 Nevenwerkingen t.h.v. het centraal zenuwstelsel

Het belangrijkste effect van ketamine doet zich voor ter hoogte van het centraal zenuwstelsel.(70)

A. Acuut

Ketamine is een dissociatief anestheticum en veroorzaakt slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, hallucinaties, etc. (tabel 1).

Tabel 1 *Psychotrope effecten van ketamine ('K-hole')(14,67):*

Angst, agitatie, euforie, paniekaanvallen, paranoia

Verstoring van de 'internal perceptions' (niet in staat om gedachten te controleren) en verhoging van de 'external perceptions' (verhoogde perceptie van kleur en geluid)

Concentratieverlies en geheugenproblemen

Motorische dysfunctie en dysfagie

Nystagmus, vertigo

Duizeligheid

Levendige dromen, nachtmerries

Psychosen

Out of body experience, gevoel van uit hout of rubber gemaakt te zijn ('body consistency')

Auditieve en visuele hallucinaties

Desoriëntatie in plaats en tijd

Indien ketamine wordt gebruikt door verslaafden met een stabiele schizofrenie, is een verhoogde kans op een heropstoot aangetoond.(67,70)

B. Chronisch

Bij chronisch ketaminemisbruikers merkt men een degeneratie en atrofie van de frontale en temporopariëtale cortex op en dit kan onvoldoende verklaard worden door baselineverschillen (lagere socio-economische status, lagere opleiding) tussen ketamineverslaafden en een controlepopulatie.(71)

De prefrontale cortex, gyrus cinguli anterior en de frontomediale regio kleuren aan na ketaminetoediening op PET en fMRI, deze zones hebben een verhoogde densiteit aan NMDA-receptoren en zijn mogelijk gevoeliger voor de door ketamine geïnduceerde hersenschade.(19)

Er treedt een functionele beperking op van het episodisch geheugen op, leidend tot verwardheid en geheugenverlies. Voornamelijk het coderen van nieuwe informatie is gestoord, ketaminemisbruikers scoren hier significant slechter op dan misbruikers van andere drugs.(8,72) Ook een vermindering in het functioneren van het semantisch geheugen is aangetoond.(71) Ten slotte scoren ketaminemisbruikers ook slechter op testen die de functie van het werkgeheugen nagaan, zoals de digit cancellation task. Ketaminemisbruikers leggen de test trager af, maar hebben niet meer fouten. Men kan langdurig aandachtig zijn, maar de test vraagt meer inspanning dan bij een controlepopulatie.(24)

Deze effecten zijn dosisafhankelijk. Studies hieromtrent zijn evenwel niet altijd éénduidig.(8,73) Eén studie van Cosgrove et al. toonde een verbetering van de cognitieve functies van 15 PCP gebruikers na een drugsvrij interval van 4 weken.(74) Bijkomend onderzoek is noodzakelijk.

1.3.2 Cardiovasculaire nevenwerkingen

Ketamine induceert catecholaminevrijstelling, inhibitie van de nervus vagus en inhibitie van noradrenaline re-uptake t.h.v. perifere zenuwen en niet neurale weefsels zoals het myocard.(14,47) Dit verhoogt de cardiale output en het daaraan gekoppelde myocardiale zuurstofverbruik. Dit kan leiden tot hypertensie (zowel systemisch als pulmonair), tachycardie en supraventriculaire aritmieën.(14,75) Bloeddrukval door inwerking op de Ca^{2+} -kanalen ziet men vooral na toediening van hoge dosissen (zie tabel 2).(13)

1.3.3 Nevenwerkingen t.h.v. lever, nieren, urinewegen en galblaas

Ketamine wordt in verschillende stappen door hepatische microsomale enzymen (CYP3A4, CYP2B6 en CYP2C9) gemetaboliseerd tot norketamine. Vervolgens wordt norketamine omgezet tot 4-,5- en 6-hydroxynorketamine door cytochroom P450.(13) Deze stap is gevoelig aan medicatie-interacties, zo remt clarithromycine het P450 met een verhoogde concentratie ketamine tot gevolg.(14) Ketamine wordt door het CYP systeem zeer snel maximaal omgezet, leverinductie door medicatie treedt niet op.(47) Glucuronidatie van norketamine en hydroxynorketamine treedt op t.h.v. de lever en vervolgens wordt het uitgescheiden in de gal en urine.(76) Bij elke metabolisatiestap is er een sterk verlies van anesthetisch vermogen.(13)

A. Lever

Bij misbruik worden afwijkende leverwaarden (meer dan 3 maal de ULN) opgemerkt.(14) Zowel dosisgebonden leverschade als overgevoeligheidsreacties (drug induced liver injury, DILI) zijn beschreven.(77) Chronische leverschade treedt op door een verminderde toevoer van O_2 met een verhoging van de lipidenperoxidatie en vorming van vrije zuurstofradicalen.(14)

B. Urine- en galwegen

Ketaminemisbruik kan leiden tot (ulceratieve) cystitis.(67,78-80) Mogelijke verklaringen hiervoor zijn:

- chronische irritatie van de blaaswand, lijdend tot microvasculaire schade;
- verstoring van de normale fysiologie van de blaas door inwerking op receptoren (monoaminerge, opioïde, nicotine receptoren, of andere receptoren (P2X1 ATP receptor));

- het optreden van een idiosyncratische reactie, acute klachten na éénmalig gebruik kunnen optreden.(67,78,80)

Hypertrofie van de M. detrusor treedt op, dit leidt enerzijds tot een instabiele blaas met typische cystitisklachten en anderzijds tot vesicourethrale reflux.(78) De ernst van de symptomen is sterk geassocieerd aan de mate van het misbruik. Symptomen treden op bij 30% van de misbruikers en tot 100% indien de dagelijkse dosis meer dan 5gram bedraagt.(81) Er treedt een chronische progressieve abdominale pijn op, gecombineerd met cystitisklachten (strangurie, pollakisurie en urgenturie).(14) Chronische abdominale pijn komt tot 70% voor bij ketaminemisbruikers, maar niet altijd kan een (urologische) oorzaak worden aangetoond.(82) Stoppen met ketaminemisbruik is de beste optie.(79,80) NSAID's, antibiotica, anticholinergica, glycosaminoglycan- of hyaluronzuurinstillaties of steroïden zijn beschreven met wisselend effect.(79) Enterocystoplastie of cystectomie kunnen in uitzonderlijke gevallen noodzakelijk zijn.(80,83)

Gelijkaardige histopathologische veranderingen zijn beschreven t.h.v. de galblaas, leidend tot cholangitis en cholangiocystitis. T.g.v. chronische inflammatie kunnen stricturen en dilataties optreden van de galkanalen, dit kan leiden tot gestegen leverwaarden.(14,24,84)

C. Nieren

Renaal falen t.g.v. een vergevorderde cystitis met vesico-urethrale reflux en hydronefrose is beschreven.(24) Één studie rapporteert een renaal infarct t.g.v. ketaminemisbruik, verder onderzoek is noodzakelijk.(85)

1.3.4 Inductie van verslaving

Ketamine induceert een dopamineloslating uit de nucleus accumbens. Gewenning en afhankelijkheid treden op, maar er zijn geen fysieke ontwenningverschijnselen gekend.(24)

Tabel 2 Effect van ketamine op de verschillende receptoren.(8,13,45)

NMDA-receptor	Antagonist	Analgetische effect bij chronische pijn
Opiod-receptor	Agonist	Analgesie (beperkt effect) Vermindering van opioid-afhankelijkheid κ-receptor: psychomimetische effecten

Muscarinerge receptor	Antagonist	Bronchodilatatie Iontroop, chronotroop, dromotroop Hypertensie, pulmonair oedeem Agitatie
Na-kanalen	Blokkage	Lokaal anesthetisch effect
Ca-kanalen	Blokkage	Vasodilatatie, verhoogde coronaire perfusie
Serotonine reuptake receptor	Inhibitie	Anti-depressief effect
Dopamine reuptake receptor	Inhibitie	Verslaving Mogelijks analgetisch effect Mogelijks cognitieve bijwerkingen

1.4 Gekende bijwerkingen van ketamine bij klinisch gebruik

1.4.1 Bijwerkingen

1.4.1.1 Psychomimetische en dissociatieve symptomen

Deze bijwerkingen, zoals beschreven in tabel 1, treden al op bij een dosis van 0.5 mg/kg, nog voor enig analgetisch effect bekomen wordt.(13) Hallucinaties en confusie treden zelden op, sedatie, duizeligheid en verwardheid t.g.v. verstoorde oriëntatie in plaats en ruimte komen frequenter voor.(14) De ernst van deze bijwerkingen is mede afhankelijk van de dosis. Het psychedelisch effect is maximaal gedurende de infusie en neemt na infusie zeer snel af. Na 2u treedt normalisatie op.(25,73,86-88) Slechts 1 studie van Blagrove et al. toonde een langduriger effect aan: een verhoogde incidentie van levendige onaangename dromen tot 3 nachten na infusie.(89)

Deze bijwerkingen kunnen voor de patiënt beangstigend zijn en de compliantie beïnvloeden.(47) Ze kunnen opgevolgd worden a.d.h.v. vragenlijsten (oa. de CADSS en BPRS).(90,91)

Deze psychomimetische effecten kunnen tegengegaan worden door:

- benzodiazepines, deze zijn effectief zowel in de preventie als in de behandeling. Vroeger werd hiervoor diazepam en lorazepam gebruikt, nu geeft men de voorkeur aan halflangwerkende benzodiazepines (midazolam).(66) Ook barbituraten zijn effectief, maar minder veilig.(87)
- α_2 -adrenerge receptoragonisten (clonidine en dexmedetomidine), deze gaat ook het cardio-stimulerend effect tegen.(14)
- anticonvulsiva (lamotrigine) is effectief gebleken, vermoedelijk door een daling van presynaptisch glutamaat.(91)
- neuroleptica (haloperidol, atypische antipsychotica).(47,92)

Een trage infusie, een rustige omgeving of een nachtelijke toediening verminderen ook de psychotrope bijwerkingen.(24,17) Eveneens kan geruststellend gesprek over deze bijwerkingen een gunstig effect hebben.(14,15)

Ketamine induceert symptomen gelijkend op de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie (hallucinaties, katatoon gedrag en apathie) bij gezonde vrijwilligers. Dit model wordt gebruikt om behandelingen voor schizofrenie te evalueren.(73,88,91) Volgens de huidige inzichten ligt een toegenomen dopaminerge neurotransmissie in het mesolimbische systeem aan de basis van schizofrenie, maar alternatieve theorieën stellen dat glutamaat en NMDA-receptoren een belangrijke rol spelen.(71,73,93)

1.4.1.2 Cognitieve bijwerkingen

NMDA-receptoren spelen een essentiële rol in de transductie van de pijn, maar zijn tevens cruciaal voor long-term potentiation (neuronale plasticiteit, geheugen en leren).(8) De concentratie glutamaat wordt nauwgezet geregeld door diverse mechanismen. Glutamaat wordt excessief vrijgegeven bij neuronale beschadiging, het induceert vacuolisatie en apoptose.(94,94) Het wordt eveneens bij het daaropvolgend neuronaal herstel vrijgegeven.(95) Dierstudies met ketamine tonen zowel een neuroprotectief effect als een neurotoxisch effect aan.(13,69,96,97) Dit neurotoxisch effect blijkt bij muizen reversibel te zijn.(98,99) Repetitive toediening van ketamine bij muizen induceert abnormale hippocampale neurogenese.(100)

Leeftijdsgelateerde degeneratie van de NMDA-receptoren verklaart de geheugenproblemen op oudere leeftijd.(8,9) Vrijwilligers halen minder goede resultaten op cognitieve testen na toediening van ketamine tot 30 minuten na infusie. Een hogere dosis geeft een sterkere beperking.(19) Voornamelijk het opslaan van nieuwe informatie is verstoord, maar niet het ophalen van bestaande kennis. Doordat de informatie in het werkgeheugen niet correct kan worden verwerkt, kan deze ook niet in het episodisch geheugen worden opgenomen.(93) Tot nog toe ging geen enkele studie het effect van chronisch gebruik van ketamine in een klinische setting na, enkel het effect op het geheugen bij ketaminemisbruik is gekend.(14,101)

1.4.1.3 Cardiovasculaire bijwerkingen

Het cardio-stimulerend effect (hypertensie, tachycardie, aritmie) kan al bij zeer lage dosis ketamine optreden.(14,75) Het effect is kortdurend en normalisatie treedt op in minder dan 2 uur het beëindigen

van infusie.(25,70) Het komt bij 5-30% van de patiënten voor en is behandelbaar met de klassieke antihypertensiva.(102) Ook clonidine kan dit effect tegengaan, maar bijkomend onderzoek is noodzakelijk.(14) Hypertensie treedt niet frequenter op bij patiënten met een al bestaande hypertensie.(103) Verlaagde bloeddruk en bradycardie treden voornamelijk op bij hogere dosissen, maar is ook mogelijk bij een lage dosis.(103)

1.4.1.4 Respiratoire bijwerkingen

Ketamine in anesthesische dosis werkt in op de L-type Ca^{2+} kanalen, het is een muscarinereceptorantagonist en een sympatomimeticum. Dit resulteert in bronchodilatatie, een verhoogde compliantie van de longen en een daling van de luchtwegresistentie.(44) Daarnaast wordt het ademhalingsritme opgedreven en neemt de oxygenatie toe. De faryngolaryngeale reflexen blijven bewaard en een ademhalingsdepressie treedt niet op.(15) Een gunstig effect van intraveneuze ketamine bij therapieresistente bronchospasmen gedurende een asthmacrisis is aangetoond.(29,96)

Laryngospasmen zijn evenwel beschreven.(19,66)

Het effect van ketamine in subanesthesische dosis is minder duidelijk. Zo merkten Rot et al. bradypneu met daling van de zuurstofsaturatie op, na een intraveneuze toediening van ketamine van 0,5mg/kg.(103)

1.4.1.5 Nevenwerkingen t.h.v. lever, nieren, urinewegen en galblaas

Een aantal studies toonden een verhoging van de leverwaarden na ketamine in anesthesische dosis, dit effect was kortdurend.(3,104) Studies die de leverwaarden opvolgen bij gebruik van ketamine in subanesthesische dosis voor chronische pijn zijn beperkt (zie tabel 3):

Tabel 3 Effect van ketamine in subanesthesische dosis op de leverwaarden

Auteur	Pt. pop	Pathologie	Infusieduur en frequentie	Bijwerkingen t.h.v. de lever
Amr (2010) (25)	N=40	Centraal neuro-pathische pijn (ruggenmerg trauma)	Dagelijks gedurende 5 uur gedurende een week Ketamine (racemisch) 80mg	Geen afwijkende leverwaarden
Corell (2004) (105)	N=33	CRPS	10-25 mg/u, gedurende 0,75-11 dagen (afh. van patiënt)	4 pt verhoging leverwaarden, reversibel.
Sigtermans (2009) (3)	N=50	CRPS	Eénmalige 100u durende infusie ketamine (racemisch) 30mg/u/70kg	Geen verhoging van de leverwaarden
Noppers (2011) (77)	N=6	CRPS	100u durende infusie, 2 keren met maximaal 16 dagen interval 7,2µg/kg/u, S(+) isomeer	2pt DILI: rash, petechia, jeuk, koorts 1pt verhoging leverwaarden zonder symptomen

Bij al deze patiënten normaliseerden de leverwaarden binnen de 3 maand na het staken van therapie. Mogelijks leidt ketamine tot chronische inflammatie en leverfibrose.(15,84) Dit treedt op na hoge dosissen, doch er zijn ook twee gevallen van drug induced liver injury beschreven, wat bij elke dosis - ook een erg lage- na een latentietijd kan optreden.(14) Opvolging van de leverwaarden en stoppen van therapie kan noodzakelijk zijn. Een goede reactie op steroïden is beschreven.(84) Het is opmerkelijk dat dit enkel beschreven is bij het S(+) isomeer.(77)

1.4.1.6 Miscellaneous

Vermoeidheid, zwakte, hoofdpijn, nausea, verminderde eetlust, droge mond... worden zeer frequent gerapporteerd door patiënten tijdens en in de dagen na infusie (zie bijlage 5). De etiologie van deze frequente, evenwel banale klachten is onvoldoende gekend.(41) Nausea en braken komen het frequentst voor, met een prevalentie van ongeveer 15%.(106) Emesis t.g.v. ketamine is gekend bij anesthesisch gebruik, bij het 'wakker' worden uit de dissociatieve toestand.(107)

Pijn en irritatie t.h.v. insteekplaats van het infuus komt zelden voor, huiduitslag verdwijnt meestal spontaan binnen de 20 minuten.(66)

1.4.2 Risicopatiënten

Bij patiënten met volgende comorbiditeit kan een therapie met ketamine risicovol zijn:

- Ernstige cardiovasculaire aandoeningen (hartfalen, recent AMI, ernstige angina, maligne hypertensie, aritmie,...) wegens het risico op myocardische chemie.(13)
- Hypertensie na infusie, onvoldoende behandelbaar met antihypertensiva.(14)
- Hyperthyroidie of behandelde hypothyroidie wegens het risico voor ernstige tachycardie of hypertensie en hierdoor myocardische chemie of aritmie.(18)
- Hydrocephalie (ketamine verhoogt de intracraniale druk door vasodilatatie).(66)
- Glaucoom, zelfs in lage dosis is een verhoging van de intraoculaire druk aangetoond.(15)
- Psychotische en bipolaire aandoeningen (96,108, 109)
- Voorgeschiedenis van ketaminemisbruik of andere verslavingen.(109)
- Eerste trimester zwangerschap (categorie B-medicatie).(96)

2. Onderzoeksvraag

De pijnkliniek behandelt patiënten met chronische pijn die niet in eerste of tweede lijn konden geholpen worden. Zij worden omschreven als refractair: ze reageren onvoldoende op de klassieke pijnstillende technieken. Tot deze eerste en tweede lijnsbehandelingen behoren medicamenteuze strategieën tegen nociceptieve pijn (paracetamol, opiaten,...), neuropathische pijn (bepaalde antidepressiva, anti-epileptica,...) en bepaalde vormen van infiltraties. Dit is vooral een ‘trial-and-error’ behandeling. Ketamine-infiltratie kan voor deze patiënten een oplossing zijn. Door het toenemend onderzoek naar ketamine in sub-anesthetische dosis bij therapieresistente patiënten omtrent effectiviteit en psychotrope bijwerkingen, ziet men een toename van het gebruik in de chronische pijnsetting.(14) Toch dient men kritisch te zijn omtrent de effectiviteit en veiligheid van ketamine. De effectiviteit en veiligheid van chronisch ketaminegebruik bij patiënten met chronische pijn wordt nagegaan, enerzijds met een retrospectief onderzoek o.b.v. bestaande gegevens en anderzijds met een prospectief onderzoek.

2.1 Retrospectief onderzoek

Ten eerste wordt nagegaan wat het effect van langdurige behandeling met ketamine op de pijn, dagelijks functioneren en depressieve of angstige gevoelens. De NRS-score, SF-36, PDI en HADS worden vergeleken voor behandeling en na minimum een jaar behandelen. Ten tweede induceert ketamine bij recreatief gebruik belangrijke somatische bijwerkingen. Dit creëert een, al dan niet terechte, vrees om ketamine te gebruiken in de klinische praktijk. In deze studie wordt nagegaan of deze pathologieën ook bij klinisch gebruik voorkomen, daarom worden labowaarden opgevolgd.

2.2 Prospectief onderzoek

Ten eerste wordt in het prospectieve deel van deze studie nagegaan wat het effect is van ketamine gedurende de 4 weken na toediening. De onderzoekspopulatie houdt een dagboek bij en hierin wordt de NRS-score dagelijks bevraagd, maar ook diverse andere parameters (gemoed, activiteitsniveau, extra medicatienood, nachtrust, cognitieve bijwerkingen, etc.). Er wordt beoogd een duidelijk beeld van het pijnverloop te schetsen, maar tevens het effect van ketamine op de andere parameters waarvan we vermoeden dat ze mede de patiënttevredenheid kunnen verklaren. Een recente studie (3) kon geen verbetering in activiteitsniveau aantonen en men wil ook dit nagaan in deze studie. Ten tweede wordt onderzocht of er een verschil is in deze parameters tussen patiënten die al meer dan één jaar met ketamine werden behandeld t.o.v. patiënten die nieuw zijn aan de behandeling.

3. Materialen en methoden

3.1 Materialen

3.1.1 Retrospectief onderzoek

Er werd gebruikgemaakt van vragenlijsten: SF-36 , PDI, HADS (zie bijlage 1, 2 en 3).

Van de 77 geselecteerde patiënten worden volgende waarden van het EPD beoordeeld:

- labowaarden;
- geboortedatum, leeftijd, geslacht;
- diagnose en comorbiditeit;
- duur van ketaminetherapie (start en stop datum);
- medicatiegebruik;
- infusieduur;
- dosis ketamine, magnesium, midazolam, propofol, xylocaine.

Statistische verwerking gebeurt in SPSS (statistical package for the social sciences) versie 21. Er wordt beoordeeld of een significant verschil in de labowaarde voor en na minimum een jaar therapie kan worden aangetoond. Als nulhypothese wordt gesteld dat de labowaarden na 1 jaar therapie niet significant verschillen van de waarden vóór de therapie. Ook de resultaten van de vragenlijsten worden vergeleken voor en na therapie. Indien deze gepaarde variabelen normaal verdeeld zijn worden ze geanalyseerd m.b.v. de Student-t-test, indien ze niet normaal verdeeld zijn m.b.v. Wilcoxon matched pairs signed-ranks. De normaliteit werd berekend m.b.v. de Shapiro Wilk test (SHW). Deze test stelt als nulhypothese dat beide variabelen normaal verdeeld zijn. Een significant testresultaat hierbij ($SHW_p < 0.05$) wijst op een niet normale verdeling.

3.1.2 Prospectief onderzoek

Voor het prospectieve geleelte wordt er met een dagboek (zie bijlage 4) gewerkt. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen patiënten nieuw aan de behandeling en patiënten die al minimaal 1 jaar maandelijks worden behandeld met ketamine. De nulhypothese die bij elke variabele getest wordt luidt “er is geen verschil tussen de routinematige en nieuwe patiëntengroep”. Andere nulhypotheses die getest worden verschillen naar gelang de variabele en deze hebben steeds betrekking tot het verloop van deze

variabele in éénzelfde patiëntengroep. Voor de gepaarde variabelen die normaal verdeeld zijn wordt de gepaarde Student-t-test gebruikt, voor de niet normaal verdeelde variabelen de Wilcoxon matched pairs signed-ranks test. Voor niet gepaarde variabelen wordt respectievelijk de niet gepaarde Student-t-test en de Mann Whitney-U test gebruikt. Als significantieniveau wordt $P < 0.05$ ingesteld. De Shapiro-Wilk test werd gebruikt voor het nagaan van de normale verdeling.

3.2 Methodes

Ketamine wordt toegediend om de 4 weken, gedurende 4u aan een dosis van 0,3mg/kg/u. De dosis, toedieningsvorm (intraveneus, subcutaan) en toedieningsduur (4, 6 of 24 uur) kan variëren naargelang de individuele respons van de patiënt. Naargelang het effect en bijwerkingen kan de dosis met stappen van 0,25mg/kg – 0,5mg/kg verhoogd of verlaagd worden.

Tijdens infusie wordt de pols, zuurstofsaturatie en het ECG continu gemonitord. De bloeddruk wordt met intervallen gemeten en bij afwijkende waarden wordt ze frequenter gemeten. Na infusie krijgt de patiënt een broodmaaltijd, zo kan de algemene toestand tot ongeveer een uur na infusie geobserveerd worden.

Er worden 2 stereo-isomeren onderscheiden, het S(+)-isomeer is 4 keer zo potent als het (S-)-isomeer t.g.v. een stereoselectieve binding.(14) Theoretisch impliceert dit dat S(+) ketamine tot minder bijwerkingen leidt, er is immers een kleinere dosis vereist, maar dit verschil blijkt slechts minimaal. S(+) ketamine heeft een beter cardiovasculair profiel en racemisch ketamine.(3) In deze studie wordt racemisch ketamine (Ketalar ® Pfizer, Zürich, Zwitserland) gebruikt.

In de pijnkliniek kan ketamine in drie schema's worden toegepast:

- K3: ketamine + magnesium ±midazolam
- K5: ketamine + magnesium ± midazolam ± propofol ± xylocaine
- K4: K3 + propofol of linisol

De NMDA-receptor wordt bij een rustmembraanpotentiaal geantagoneerd door magnesium (voltage-dependent block). Subcutane toediening van magnesium vermindert significant de allodynie en hyperalgesie bij patiënten met neuropathische pijn, recent is ook een gunstig effect bij hoofdpijn en

migraine beschreven.(110-112) Het bijwerkingsprofiel van magnesium is gunstig en een grote klinische ervaring is opgebouwd.(111)

Midazolam (Dormicum ®) induceert milde sedatie en vermindert angst. Bij angstige patiënten treden meer psychotrope bijwerkingen op.Het angstreducerend effect van midazolam is het hoogst indien het voor de ketamine-infusie gegeven wordt.(24)

Propofol (Diprivan ®) is een intraveneus anaestheticum. Continue toediening (3mg/kg/u) neutraliseert de sympatische bijwerkingen (bloeddrukstijging en hartslag) van ketamine.(75)

Xylocaïne (Linisol ®) is een lokaal anaestheticum, intraveneuze toediening in lage dosis heeft een gunstig effect op centrale neuropathische pijn.(50) Of het ook op lange termijn een gunstig effect heeft, is onduidelijk . Dosis-afhankelijke bijwerkingen (duizeligheid, sedatie, tinnitus, aritmie, convulsies,...) kunnen optreden.(113)

3.2.1 Retrospectief onderzoek

In 2012 werden o.b.v. het EPD de patiënten geselecteerd die:

- al minstens 1 jaar ketaminetherapie ondergingen;
- gedurende een 4 uur durende infusie;
- in een K3 schema.

Aan deze patiënten werd het opzet van de studie uitgelegd en een informed consent voorgelegd.

Zevenzeventig patiënten werden bekomen, waaronder 63 vrouwen en 14 mannen.

Bij elke patient die binnen de conventie chronische pijn behandeld wordt, wordt bij het eerste consult op de pijnkliniek de NRS-score bevraagd en verschillende vragenlijsten worden ingevuld (SF-36 v2, HADS, en PDI). De NRS-score wordt telkens bevraagd voor een nieuwe toediening van ketamine. Deze score weerspiegelt de pijn op een bepaald moment en wordt weergegeven op een schaal van 0-10 (0= geen pijn, 10 = de ergst denkbare pijn), waarbij de patiënt het cijfer dat overeen komt met de pijn dient te omcirkelen.(114) Na minimaal een jaar therapie werden de vragenlijsten opnieuw afgenomen en de NRS-score opgezocht in het EPD. Van 51 patiënten werd de de NRS-score van voor en na therapie bekomen. Labowaarden voor de behandeling en na minimaal een jaar behandelen werden opgezocht in het EPD. De vragenlijsten werden door 34 patiënten ingevuld.

3.2.2 Prospectief onderzoek

Het dagboek werd dagelijks ingevuld door patiënten die voor de eerste keer werden behandeld en door patiënten die al minimaal gedurende een jaar maandelijks werden behandeld met ketamine. Er wordt gepeild naar de pijn op het moment van het invullen van de vragenlijst, de gemiddelde pijn en de pijn die het meest werd ervaren gedurende de dag. Deze 3 scores werden bevraagd op een schaal van 0 tot 10 (NRS-score). De gemoedstoestand werd bevraagd door na te gaan of er specifiek positieve of negatieve emoties aanwezig zijn. Ook werd nagegaan of men bepaalde specifieke bijwerkingen ervaarde van ketamine (duizeligheid, vergeetachtigheid, misselijkheid,...). Ten slotte werd ook het effect van ketamine op het dagelijks functioneren bevraagd. De patiënten werden er dagelijks aan herinnerd het dagboek in te vullen m.b.v. een herinnerings SMS. Het dagboek werd 's avonds ingevuld, na 18 uur en voor het slapen gaan. Zestien patiënten vulden het elektronisch in, 1 patiënt vulde een papieren versie in.

Er werd gepoogd voor beide groepen 15 patiënten te recruteren. Vierendertig patiënten werden geïncorporeerd in de studie (22 nieuwe patiënten en 12 routinematige patiënten) en ondertekenden het informed consent. Van deze 34 patiënten hielden slechts 17 patiënten het dagboek bij gedurende een minimum van 7 dagen voor toediening en 21 dagen na toediening (28 opeenvolgende dagen). Enkel de resultaten van deze patiënten (11 nieuwe en 6 routinematige patiënten) werd verder verwerkt.

Een aantal patiënten vulden het dagboek langer dan 28 dagen in. Deze gegevens werden ook geïncorporeerd in de studie: gegevens tot dag 28 na infusie werden geanalyseerd (35 opeenvolgende dagen). Drie van de 6 routinematige en 8 van de 11 nieuwe patiënten vulden het dagboek gedurende die laatste week volledig in. Bij de routinematige groep vulden 2 patiënten de laatste 3 dagen niet in en 1 persoon vulde de laatste dag niet in. Bij de nieuwe patiëntengroep vulde 1 patiënt de laatste 6 dagen niet in, 1 patiënt de laatste 2 dagen en ten slotte 1 patiënt de laatste dag niet in.

De studie werd goedgekeurd door het Ethisch Comité van het UZ Gent en werd uitgevoerd volgens de richtlijnen voor een goede klinische praktijk.

4. Resultaten

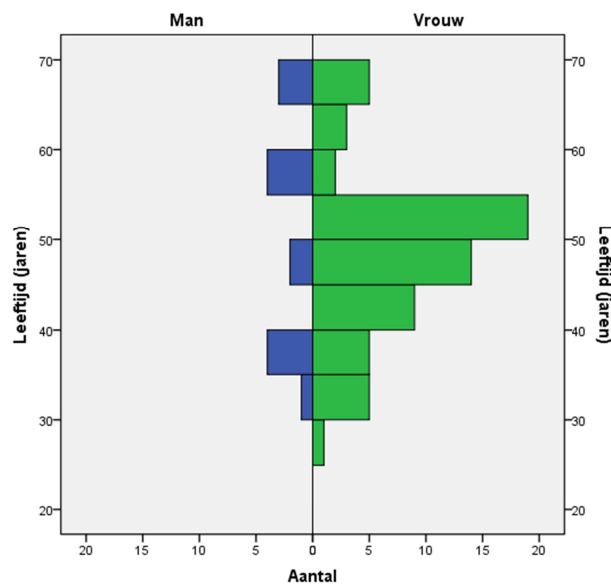
4.1. Retrospectief onderzoek

4.1.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep

4.1.1.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. leeftijd en geslacht

De gemiddelde leeftijd is 49 jaar, de jongste patiënt is 29 en de oudste 68 jaar (zie figuur 3).

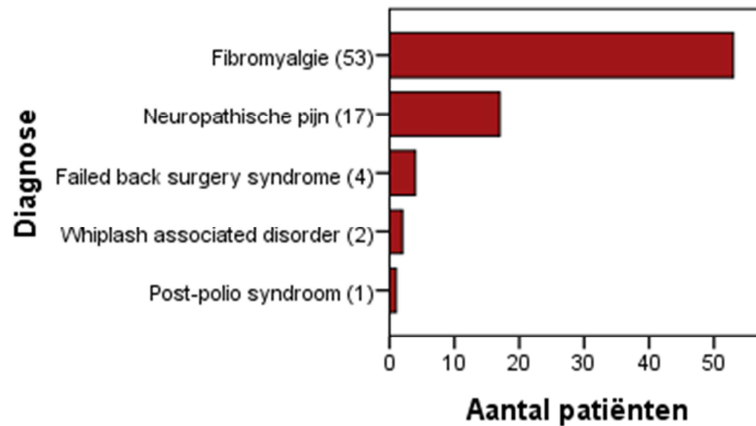
Er zijn meer vrouwen dan mannen: 63 vrouwen (82%) en 14 mannen (18%) (zie figuur 2).



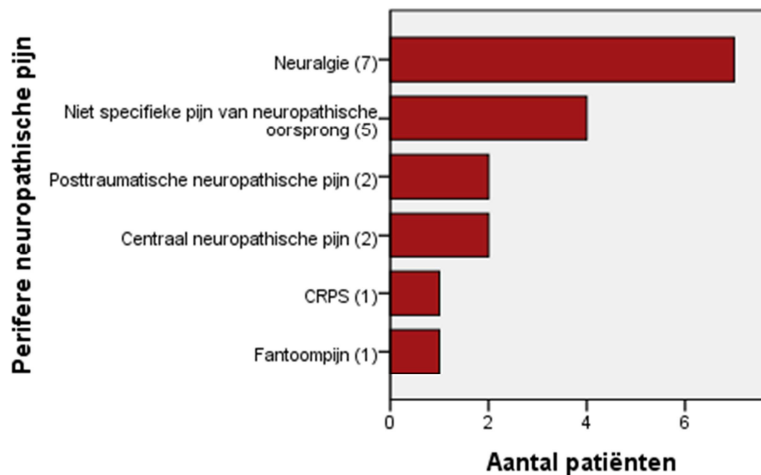
Figuur 2 Leeftijdsverdeling volgens geslacht

4.1.1.2 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. diagnose

Fibromyalgie is de belangrijkste diagnose in de onderzoekspopulatie en werd gesteld bij 53 patiënten (69%) (zie figuur 3). Vier patiënten hebben ook een comorbiditeit van gelokaliseerde pijn (failed back surgery syndrome, cervicobrachialgie, lumboischialgie). Vijftig van de 53 patiënten (94%) met fibromyalgie zijn vrouwen in deze onderzoeksgroep. Zeventien patiënten (22%) hebben een vorm van neuropathische pijn. De oorzaak van de perifere neuropathische pijn wordt weergegeven in figuur 4.



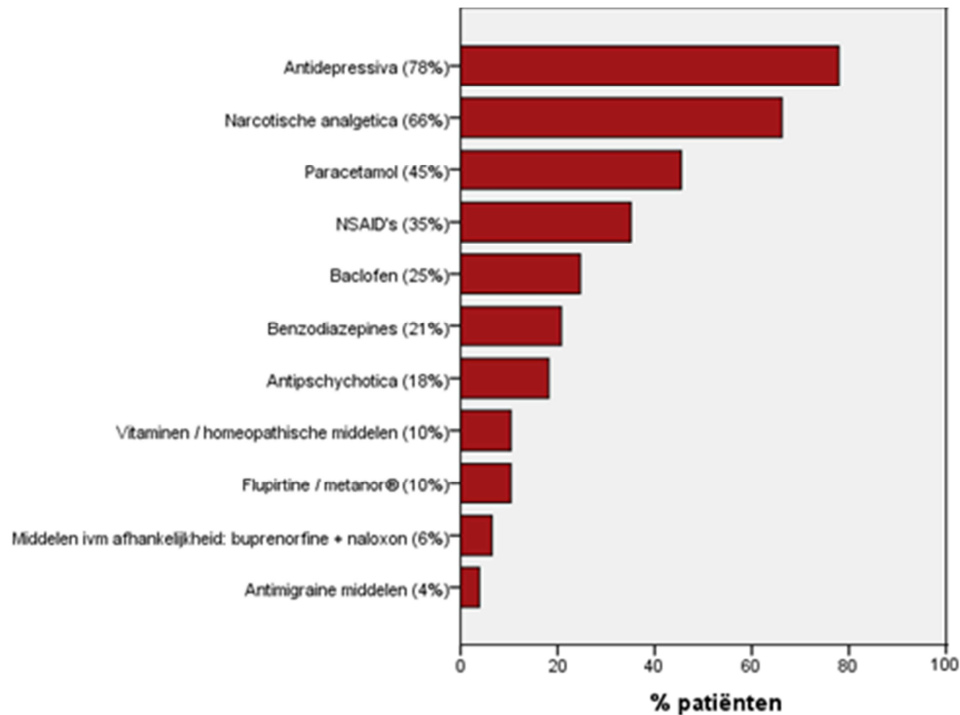
Figuur 3 Verdeling van de onderzoeks groep volgens diagnose (het aantal patiënten wordt tussen haakjes weergegeven)



Figuur 4 Onderverdeling perifere neuropathische pijn: neuralgie: cervicobrachialgie (3pt), lumboischialgie (4pt); Pijn van onduidelijke oorsprong : dorsalgie, precordialgie en widespread pain; Posttraumatische pijn : posttraumatische thoracale pijn en plexusletsel na polytrauma; CRPS: CRPS type 1

4.1.1.3 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. medicatie

Een meerderheid van de patiënten (78%) gebruikt 1 of meerdere antidepressiva (zie figuur 5).



Figuur 5 Medicatiegebruik naast ketamine

4.1.1.4 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. de duur van therapie

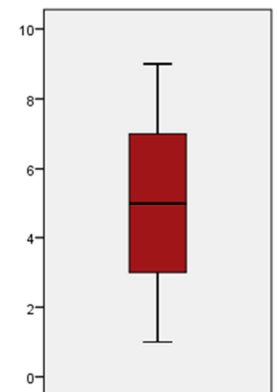
Gemiddeld werden de patiënten gedurende 4 jaar en 5 maanden met ketamine behandeld, met een minimum van 1 jaar en een maximum van 9 jaar (zie figuur 6). De helft van de patiënten onderging de behandeling al meer dan 5 jaar.

4.1.2 Interpretatie labowaarden

Labowaarden die dateren van voor de ketaminebehandeling en na minimaal een jaar behandelen werden opgezocht in EPD. Zevenentwintig procent van de labo's zijn genomen na een behandeling van minimum 5 jaar (zie tabel 4).

4.1.2.1 Algemene bloedwaarden

Volgende bloedwaarden werden vergeleken: aantal rode bloedcellen, hemoglobine, hematocriet, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) en red blood cell distribution width (RCDW). Een beperkte, maar significante verlaging van het aantal rode bloedcellen ($p=0.049$) en hematocriet ($p<0.001$) treedt op.



Figuur 6 Duur ketaminetherapie (jaren)

4.1.2.2 Leverwaarden

Volgende waarden werden vergeleken: aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkalisch fosfatase (AF) en glutamyl-gammatransferase (GGT). Ook in deze waarden kan geen significant verschil worden aangetoond tussen de waarden voor en na therapie.

Negen patiënten hebben een beperkte verhoging van de leverwaarde (ALT of AST) van 10 U/L of meer na therapie. Het klinisch belang hiervan is hoogstwaarschijnlijk beperkt (zie bijlage 8). Eén patiënt heeft een ALT waarde van 2 keer de ULN na therapie, (AST voor therapie: 43 U/L, na therapie: 55 U/L).

4.1.2.3 Nierwaarde (ureum, creatine)

Er kan geen significant verschil worden aangetoond in de serumconcentratie ureum en creatine voor en na therapie.

4.1.2.4 Ontstekingswaarde (CRP, WBC)

Er kan een significante daling van het aantal witte bloedcellen worden aangetoond. Het CRP bleef constant. Zie tabel 4 voor een overzicht van deze waarden, het aantal patiënten waarvan de labowaarden verkregen zijn, wordt weergegeven.

Tabel 4 Labowaarden voor en na therapie

	Pt	Voor therapie	Na therapie	Significantie
RBC (10⁶/µl)	N=61	M=4.58 (SD=0.439)	M=4.50 (SD=0.466)	t(60)=2.013, p=0.049 (SHWp resp. 0.772 en 0.072)
Hb (g/dl)	N=61	M=13.91 (SD=1.357)	M=13.72 (SD=1.689)	t(60)=1.029, p=0.308 (SHWp resp. 0.058 en 0.072)
Hct (%)	N=61	M=41.56 (SD=3.670)	M=40.37 (SD=4.869)	Wilcoxon p=0.003 (SHWp resp. 0.428 en <0.001)
MCV (fL)	N=61	M=90.90 (SD=4.544)	M=90.82 (SD=3.376)	t(60)=-0.065, p=0.949 (SHWp resp. 0.055 en 0.491)
MCH (pg/cel)	N=61	M=30.40 (SD=1.712)	M=30.49 (SD=1.539)	Wilcoxon p=0.172 (SHWp resp. 0.005 en 0.001)
MCHC (g/dl)	N=61	M=33.45 (SD=1.049)	M=33.57 (SD=1.122)	Wilcoxon p=0.093 (SHWp resp. 0.026 en 0.887)
RCDW (%)	N=61	M=13.26 (SD=0.716)	M=13.38 (SD=1.048)	Wilcoxon p=0.873 (SHWp resp. 0.842 en <0.001)
AST (U/l)	N=59	M=21.41 (SD=6.466)	M=21.84 (SD=8.235)	Wilcoxon p=0.782 (SHWp resp. 0.019 en <0.001)

ALT (U/l)	N=58	M=21.87 (SD=11.220)	M=20.89 (SD=9.979)	Wilcoxon p=0.260 N=(SHWp resp. <0.001 en <0.001)
AF (U/l)	N=52	M=65.00 (SD=22.079)	M=68.09 (SD=22.190)	Wilcoxon p=0.055 (SHWp resp. <0.001 en 0.001)
GGT (U/l)	N=56	M=42.82 (SD=38.667)	M=26.64 (SD=17.454)	Wilcoxon p=0.209 (SHWp resp. 0.012 en 0.044)
Ureum (g/l)	N=28	M=0.31 (SD=0.063)	M=1.83 (SD=5.033)	Wilcoxon p=0.554 (SHWp resp. 0.745 en <0.001)
Creatine (mg/dl)	N=29	M=0.76 (SD=0.051)	M=0.82 (SD=0.062)	t(28)= 1.272, p=0.241 (SHWp resp. 0.494 en 0.235)
CRP (mg/l)	N=50	M=0.23 (SD=0.319)	M=0.80 (SD=1.062)	Wilcoxon p=0.464 (SHWp resp. 0.003 en 0.001)
WBC (10³/µl)	N=62	M=8.02 (SD=2.861)	M=6.69 (SD=2.511)	Wilcoxon p=0.001 (SHWp resp. 0.031 en 0.002)

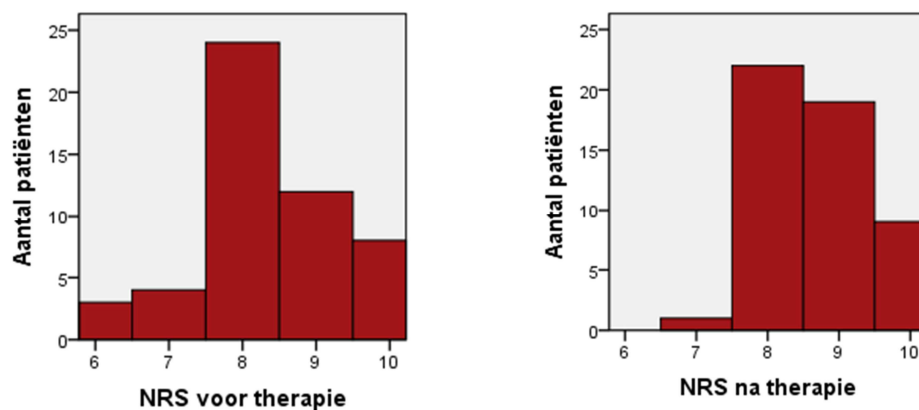
4.1.3 Interpretatie vragenlijsten (NRS, HADS, PDI, SF-36)

4.1.3.1 NRS

De NRS-score wordt standaard bevraagd voor het opstarten van ketamine therapie bij de eerste aanmelding van de patiënt en werd vergeleken met de waarde na minimum een jaar behandelen. Deze score werd van 51 patiënten (66.2%) bekomen (zie tabel 5 en figuur 7).

Tabel 5 NRS-score voor en na therapie

	NRS voor therapie	NRS na therapie
Gemiddelde (SD)	8.35 (1.036)	8.71 (0.782)
Mediaan	8	9
Minimum	6	7
Maximum	10	10



Figuur 7 NRS-score voor en na therapie

Hieruit blijkt dat de mediane NRS score stijgt van 8 voor therapie naar 9 na therapie. Geen enkele patiënt heeft een betere NRS-score na therapie. De NRS-score bleef bij 37 patiënten dezelfde, stijgt met 1 punt bij 10 patiënten en stijgt met 2 punten bij 4 patiënten.

4.1.3.2 SF-36

De Short-Form Health Survey (SF-36) bestaat uit 36 vragen en gaat het dagelijks functioneren en welzijn van de patiënt na (zie bijlage 1 en tabel 6). Deze korte en eenvoudige vragenlijst is niet specifiek voor een ziekte of behandeling. Items 1 t.e.m. 4 bevragen de fysieke gezondheid en items 5 t.e.m. 8 de mentale gezondheid. Hoe hoger de score, hoe beter de gezondheid wordt geschat. De getransformeerde score geeft de overeenkomstige score op 100 weer.(114)

Tabel 6 SF-36 score voor en na therapie

Items (minimale en maximale waarde)	Schalen (minimale en maximale waarde)	Samenvattende schalen	Gemiddelde waarde voor therapie (getransformeerde score)	Gemiddelde waarde na therapie (getransformeerde score)	Significantie
3a-3b (10, 30)	Fysiek functioneren	Fysieke gezondheid totale score	16.06 (SD=4.000) (31)	17.39 (SD=4.054) (37)	Wilcoxon p= 0.044 SHWp resp. 0.009 en 0.099
4a-4d (4, 20)	Rolbeperking door fysiek probleem		7.82 (SD=1.402) (24)	8.12 (SD=2.595) (26)	Niet significante verbetering
7, 8 (2-11)	Lichamelijke pijn		3.36 (SD=1.084) (15)	4.45 (SD=1.348) (28)	Wilcoxon p<0.001 SHWp resp. 0.002 en 0.002
1, 11a-11d (5-25)	Algemene gezondheidsbeleving		11.85 (SD=3.922) (35)	11.88 (SD=2.781) (35)	Niet significante verbetering
9a, e, g, i (4- 20)	Vitaliteit	Mentale gezondheid totale score	9.12 (SD=2.522) (32)	9.52 (SD=2.694) (34)	Niet significante verbetering
6, 10 (2-10)	Sociaal functioneren		4.33 (SD=1.594) (29)	5.39 (SD=2.015) (43)	Wilcoxon p=0.003 SHWp resp. 0.022 en 0.179
5a-c (3-15)	Rolbeperking door emotioneel probleem		8.79 (SD=3.257) (48)	8.36 (SD=3.444) (45)	Geen verbetering

9b, c, d, f, h (5-25)	Geestelijke gezondheid		16.21 (SD=3.577) (56)	16.30 (SD=4.334) (57)	Niet significante verbetering
--------------------------	---------------------------	--	--------------------------	--------------------------	----------------------------------

Deze vragenlijst werd bij 34 van de 77 patiënten voor en na minimum een jaar therapie afgenomen. Elke waarde, behalve de rolbeperking door emotioneel probleem, verbetert na behandeling. Drie hiervan halen het significantieniveau (fysiek functioneren, lichamelijke pijn en sociaal functioneren). De samenvattende schalen verbeteren ook, de totale fysieke score stijgt significant (voor therapie M=39.18 (SD=7.082) na therapie M=42.00 (SD=7.454), Wilcoxon p=0.023, SHWp resp. 0.037 en 0.623). Opmerkelijk is dat ondanks de NRS-score niet verbetert, de lichamelijke pijn, gemeten door deze vragenlijst, wel verbetert. In deze vragenlijst peilt men evenwel naar de pijn van de afgelopen 4 weken.

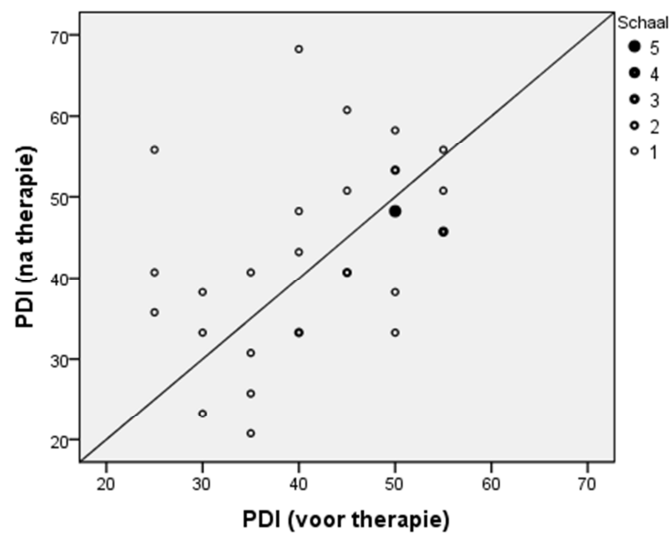
4.1.3.3 PDI

De Pain Disability Index (PDI) (zie bijlage 2) is een korte vragenlijst die het invloed van de pijn op diverse aspecten van het dagelijks leven navraagt. De patiënt geeft aan elk van de 7 aspecten een score van 0 (helemaal geen belemmering of hinder) tot 10 (onmogelijkheid om de activiteit uit te voeren), zie tabel 7 en figuur 8.(114)

Tabel 7 PDI score voor en na behandeling

	Gemiddelde score voor behandeling	Gemiddelde score na behandeling
Totaal score PDI	43.29 (SD=9.631)	43.53 (SD=10.686)
Familiale en huishoudelijke verantwoordelijkheden	7.12 (SD=1.591)	7.00 (SD=1.537)
Recreatie	7.47 (SD=1.522)	7.35 (SD=1.475)
Sociale activiteiten	6.50 (SD=2.219)	6.41 (SD=2.017)
Beroep	7.79 (SD=1.533)	7.41 (SD=1.893)
Sexuele activiteiten	6.56 (SD=2.549)	6.97 (SD=2.406)
Zelfverzorging	3.85 (SD=2.709)	4.32 (SD=2.625)
Basale levensbehoeftes	3.65 (SD=2.398)	4.26 (SD=2.655)

De vragenlijst werd door 34 patiënten ingevuld. Deze cijfers tonen geen noemenswaardige daling in de scores ondanks therapie. Vier deelscores verslechteren en 3 verbeteren. De Student-t-test en de Wilcoxon Matched Paires Signed-ranks kunnen voor respectievelijk de totaalscore en de deelscores geen significantie aantonen.



Figuur 8 PDI score voor en na therapie

Deze figuur vergelijkt de som van alle scores voor en na therapie:

- 13 patiënten (38.2%) hebben een slechtere score na therapie;
- 17 patiënten (50.0%) hebben een betere score na therapie;
- bij 4 patiënten (11.8%) blijft de score dezelfde.

Hieruit blijkt dat de scores verbeteren, evenwel niet significant.

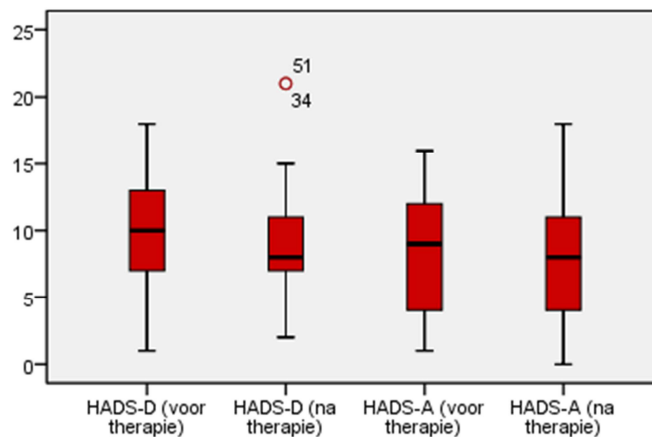
4.1.3.4 HADS

De Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is een vragenlijst die bestaat uit 7 vragen die pijnen naar angstige gevoelens (HADS-A) en 7 vragen die pijnen naar depressieve gevoelens (HADS-D) (zie bijlage 3). Elke vraag heeft 4 antwoordmogelijkheden die gequoteerd worden van 0 tot 3. De score varieert van minimaal 0 tot maximaal 21 per item (zie tabel 8 en figuur 9).(115) Hoe hoger de score, hoe groter de kans dat de patiënt een angststoornis of depressie heeft.(116,117) De vragenlijst selecteert patiënten die bijkomend onderzoek vereisen.(117) De uitslag van HADS blijkt een sterke correlatie te hebben met andere vragenlijsten die peilen naar depressie (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety scale, Clinical Anxiety Scale, etc).(116)

Symptomen die zowel bij een depressie of angststoornis als bij een somatische aandoening kunnen voorkomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn, moeheid, etc. worden niet bevraagd. Daarom is deze vragenlijst ook onder andere geschikt voor patiënten met chronische pijn, er treedt geen confounding op van de score door een lichamelijke aandoening.(17)

Tabel 8 HADS-Depressie en HADS-Angst voor en na therapie

	HADS-D ^{voor} therapie	HADS-D ^{na} therapie	HADS-A ^{voor} therapie	HADS-A ^{na} therapie	HADS ^{voor} therapie	HADS ^{na} therapie
Gemiddelde	9.85	8.76	8.09	7.85	17.94	16.61
Mediaan	10	8	9	8	16.5	16
Standaarddev.	4.293	4.377	4.295	4.819	8.019	8.268
Mediaan	10	8	9	8	16.5	15.5
Minimum	1	2	1	0	2	4
Maximum	18	21	16	18	31	39



Figuur 9 HADS-Depressie en HADS-Angst voor en na therapie

(0= weinig angst / depressieve gevoelens, 10= veel angst/ depressieve gevoelens)

De vragenlijst werd door 34 patiënten ingevuld. De resultaten verbeteren, maar niet significant (HADS-D: $t(33)=0.362$, $p=0.720$ (SHWp=0.54 en 0.006), HADS-A: Wilcoxon $p=0.118$ (SHWp 0.118), HADS: Wilcoxon $p=0.283$). Het aantal patiënten is te beperkt, de spreiding is te groot. Na therapie is HADS-D meer verbeterd dan HADS-A, maar ook deze deelscore verbetert niet significant. Deze HADS score verbetert bij 18 patiënten, blijft gelijk bij 2 patiënten en verslechtert bij 14 patiënten.

De cut-off waarde die bepaalt of verder onderzoek noodzakelijk is, werd voor niet kanker pijn bepaald op 8. Bij deze waarde is de sensitiviteit en specificiteit maximaal, nl. voor HADS-Anxiety 0.9 en 0.78 en voor HADS-Depression 0.83 en 0.79.(17)Vijfentwintig patiënten haalden een score van 8 of meer voor HADS-A of HADS-D, na behandeling waren dit 24 patiënten.

Patiënten met een hoge score voor angst hebben ook een hoge score voor depressie (Pearson correlatie angst en depressie voor therapie: $r=0.744$, $p<0.001$, SHWp resp. 0.544 en 0.058; Spearman correlatie angst en depressie na therapie $r=0.524$, $p=0.001$, SHWp resp. 0.006 en 0.143).

4.2 Prospectief onderzoek

De patiënten vulden elke dag het dagboek in gedurende minimaal 28 dagen. Dagen -6 tot 0 komen overeen met de dagen voor toediening, dag 1 met de dag van toediening waarbij het dagboek wordt ingevuld na toediening. Vervolgens wordt het dagboek tot minimaal 21 dagen na toediening ingevuld.

De onderzoekspopulatie bestaat uit twee groepen, patiënten die voor het eerste met ketamine worden behandeld en patiënten die al minimum een jaar met ketamine worden behandeld. In de grafieken wordt naar deze twee groepen gerefereerd als de “nieuwe patiëntengroep” en de “oude patiëntengroep”.

4.2.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep

4.2.1.1 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. leeftijd en geslacht

De oude patiëntengroep bestaat uit 6 patiënten (2 mannen en 4 vrouwen), de nieuwe groep uit 11 patiënten (2 mannen en 9 vrouwen). Leeftijd, lengte en gewicht worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9 Beschrijving van de onderzoeksgroep

	Gemiddelde	Minimum	Maximum	Standaarddeviatie
Leeftijd (oude groep)	47	37	68	9,3
Leeftijd (nieuwe groep)	50	40	56	7,0
Lengte (oude groep)	164	156	175	5,5
Lengte (nieuwe groep)	167	154	183	10,9
Gewicht (oude groep)	67	47	96	14,0
Gewicht (nieuwe groep)	73	63	90	11,0

Deze variabelen verschillen niet significant tussen beide groepen (Student t-test respectievelijk $p=0.392$; $p=0,435$; $p=0.519$).

4.2.1.2 Beschrijving van de onderzoeksgroep o.b.v. diagnose

Ook in deze onderzoeksgroep is fibromyalgie de meest voorkomende diagnose (zie tabel 10).

Tabel 10 Verdeling van de onderzoeksgroep volgens diagnose (het aantal patiënten wordt tussen haakjes weergegeven)

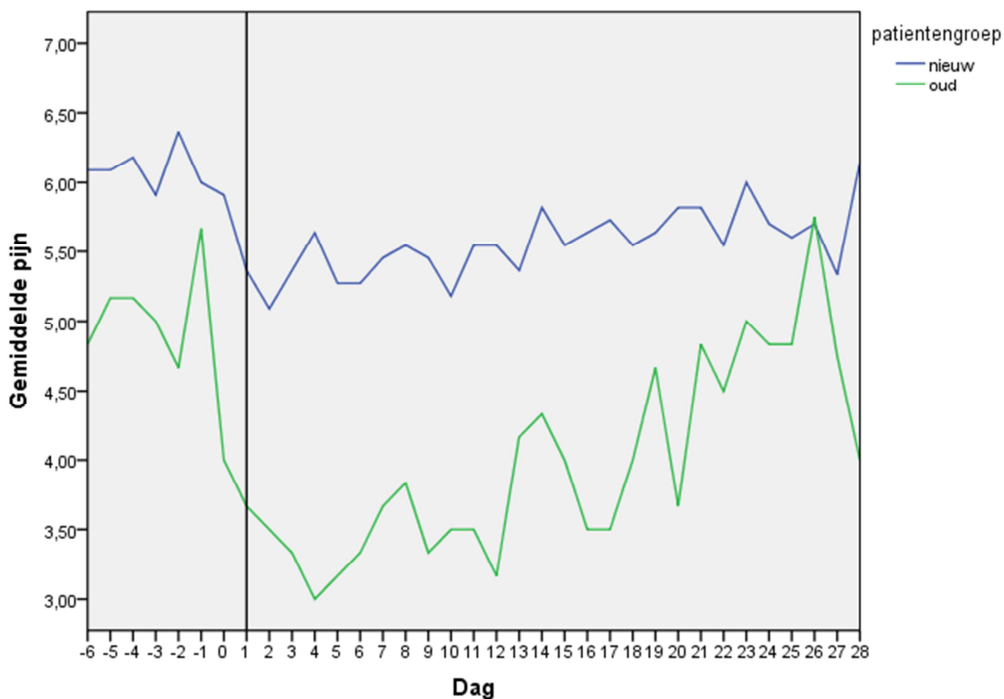
Nieuwe patiënten (11)	Pathologie	Aantal pt
	fibromyalgie	7
	chronische tandpijn	1
	chronische rugpijn	3
Routinematige patiënten (6)	Pathologie	Aantal pt
	fibromyalgie	3
	chronische thoracale pijn	1
	chronisch pijn door whiplash	2

4.2.2 Interpretatie dagboekgegevens

4.2.2.1 Pijn

1. De gemiddelde pijn doorheen de dag

Aan de onderzoeksgroep werd gevraagd: ‘Hoeveel pijn had u vandaag, gemiddeld genomen?’ (zie figuur 10 en tabel 11).



Figuur 10 Vergelijking van gemiddelde pijn (NRS score) doorheen de dag bij de nieuwe en oude patiëntengroep
0=geen pijn, 10=ergst denkbare pijn

De nieuwe patiënten hebben voor toediening significant meer pijn dan de oude patiënten (nieuwe patiëntengroep: M=6.08, SD=0.161, oude patiëntengroep M=4.93, SD=0.517, SHWp resp. 0.471 en 0.771, Student-T-test $t(12)=5.616$, $p<0.001$). Meteen na infusie treedt bij beide patiëntengroepen een sterke daling op in de pijnscore. Bij elke patiënt van de oude patiëntengroep daalt deze score al voor toediening (2 dagen voor toediening NRS-score: 5.66, de dag voor toediening NRS-score: 4.00, na toediening NRS-score: 3.66).

Tabel 11 *Vergelijking van gemiddelde pijn (NRS score) doorheen de dag bij de nieuwe en oude patiëntengroep*

	Minimum	Maximum	Gemiddelde
Nieuwe patiëntengroep	5.09 (dag 2)	6.36 (dag -2)	5.66 (SD=0,307)
Oude patiëntengroep	3.00 (dag 4)	5.75 (dag 26)	4.17 (SD=0.758)

A. Nieuwe patiëntengroep

Na infusie daalt de pijnscore significant (voor toediening M=6.08 (SD=0.161), 4 weken na toediening M=5.56 (SD=0.239), $t(33)=5.418$, $p<0.001$, SHWp resp. 0.471 en 0.841). Gedurende de eerste twee weken blijft deze score laag en schommelt deze rond eenzelfde gemiddelde. Ook de Student-t-test toont geen significant verschil aan tussen de eerste en de tweede week na infusie (week 1: M=5.35, SD=0.169, week 2: M=5.49, SD=0.195, $t(12)=-1.461$, $p=0.17$; SHWp resp. 0.859 en 0.655). Vervolgens stijgt de pijnscore terug significant (eerste twee weken: M=5.42 (SD=0.191), 3^{de} week: M=5.69 (SD=0.203); Student-t test ($t(26)=-3.679$, $p=0.001$; SHWp resp. 0,967 en 0,505). Ook het verschil tussen de eerste 3 weken na toediening en de 4^{de} week na toediening is significant (eerste 3 weken: M=5.510, SD=0.206, laatste week: M=5.717, SD=0.275; Student-t-test $t(26)=-2.157$, $p=0.04$; SHWp resp. 0,859 en 0,749). De 4^{de} week na infusie is nog steeds significant lager dan de week voor infusie (week 4: M=5.72, SD=0.275, week voor infusie: M=6.08, SD=0.16, $t(12)=2.996$, $p=0.011$, SHWp 0.471).

Vier van de 11 patiënten van de nieuwe patiëntengroep hebben geen significant lagere pijnscore gedurende de eerste week na infusie t.o.v. de week voor infusie. Drie patiënten hebben een significant lagere score tot twee weken na infusie, 4 patiënten hebben een significant lagere score tot 3 weken na infusie.

B. Oude patiëntengroep

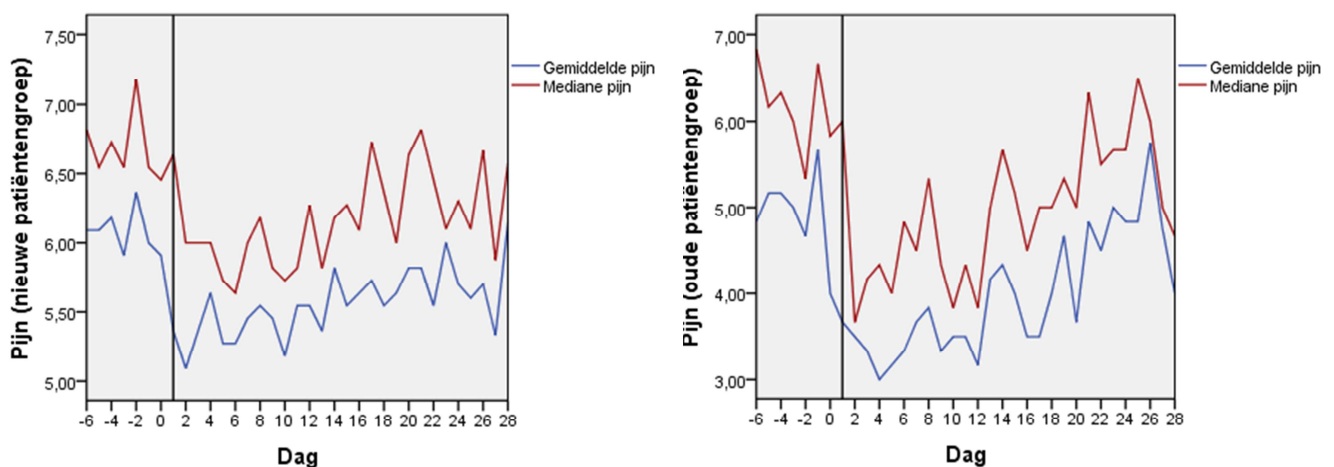
Na infusie daalt de pijnscore significant (voor toediening M=4.93 (SD=0.517), 4 weken na toediening M=3.98 (SD=0.690), $t(33)=5.418$, $p<0.001$, Mann Whitney U-test $U=26.000$, $p=0.003$, SHWp resp.

0.771 en 0.046). Gedurende de eerste twee weken blijft deze score laag en schommelt deze rond eenzelfde gemiddelde. Ook de Student-t-test toont geen significant verschil aan tussen de eerste en de tweede week na infusie (week 1: M=3.38, SD=0.249, week 2: M=3.69, SD=0.435; $t(12)=-1.634$, $p=0.128$ en SHWp resp. 0.591 en 0.538). Vervolgens stijgt de pijnscore terug significant (eerste 2 weken: M= 3.54 (SD=0.377), 3^{de} week: M= 4.02 (SD=0.539); $t(19)=-2.426$, $p=0.025$; SHWp=resp. 0,307 en 0,180). Ook het verschil tussen de eerste 3 weken na toediening en de 4^{de} week na toediening is significant (eerste 3 weken: M=3.70, SD=0.485, laatste week: M=4.81,SD=0.530; $t(26)=-5.140$, $p<0.001$; SHWp resp. 0.082 en 0.616;). De 4^{de} week na infusie is niet significant lager dan de week voor infusie (week 4: M=5.72, SD=0.275, week voor infusie: M=6.078, SD=0.16, Student t-test significant ($t(12)=0.426$, $p=0.678$, SHWp resp. 0.771 en 0.616).

Drie van de 6 patiënten van de oude patiëntengroep hebben geen significant lagere pijnscore gedurende de eerste twee weken na infusie t.o.v. de week voor infusie. Bij twee patiënt daalt de pijnscore niet, ook niet in de eerste week. Bij 1 patiënt treedt een kortstondige verbetering op gedurende 1 week. Van de 3 patiënten die wel een significant lagere score hebben in de twee weken na infusie, hebben 2 patiënten nog steeds een significant lagere score in de 3^{de} week na toediening.

2. De pijn het meest ervaren tijdens de dag (mediaan).

Aan de onderzoeksgroep werd gevraagd: ‘Welk cijfer zou u toekennen aan de pijn die u vandaag het meest ervaren hebt?’(zie figuur 11 en tabel 12).



Figuur 11 Gemiddelde en mediane pijn (NRS-score) bij de nieuwe en oude patiëntengroep.

0: geen pijn, 10: ergst indenkbare pijn

Tabel 12 Vergelijking van mediane pijn (NRS score) bij de nieuwe en oude patiëntengroep

	Minimum	Maximum	Gemiddelde
Nieuwe patiëntengroep	5.64 (dag 6)	7.18 (dag -2)	6.27 (SD=0,380)
Oude patiëntengroep	3.67 (dag 2)	6.83 (dag -6)	5.21 (SD=0.867)

De mediane pijnscore is significant hoger dan de gemiddelde pijnscore bij zowel de nieuwe als de oude patiëntengroep (nieuwe patiëntengroep: mediane pijnscore M=6.27 (SD=0.380), gemiddelde pijnscore M=5.66 (SD=0.307); $t(68)=-7.414$, $p<0.001$, SHWp resp. 0.349 en 0.057; oude patiëntengroep: mediane pijnscore M=5.21 (SD=0.867), gemiddelde pijnscore M=4.17 (SD=0.758) $t(68)=-5.356$ $p<0.001$).

De correlatie (Pearson correlatie) tussen de mediane en gemiddelde pijn is duidelijk significant (nieuwe patiëntengroep: $r=0.762$, $p<0.001$, oude patiëntengroep $r=0.825$, $p<0.001$).

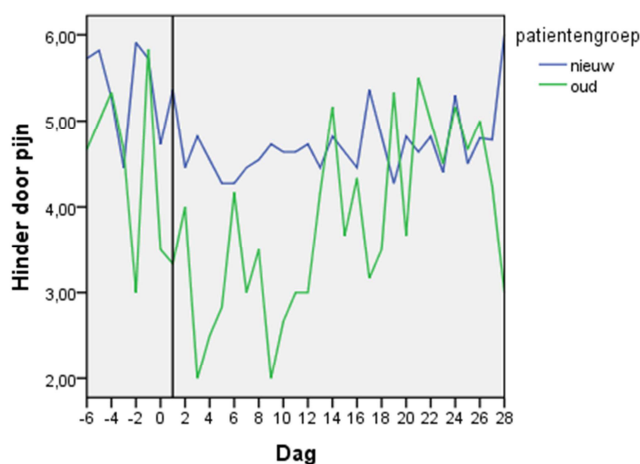
3. Nood aan extra pijnstilling naast het vast medicatieschema

De nieuwe patiënten namen samen 91 extra pijnstillers naast het vast medicatieschema in, wat een gemiddelde geeft van 8.27 pijnstillers per patiënt. De routinematige patiënten namen er samen 29, wat overeenkomt met een gemiddelde van 4.83 pijnstillers per patiënt. De nieuwe patiënten namen dus bijna dubbel zo veel extra medicatie dan de routinematige patiënten.

4.2.2.2 Dagelijks functioneren

1.Hinder door pijn

Aan de onderzoeksgroep werd gevraagd: ‘In welke mate heeft uw pijn u vandaag gehinderd bij wat u wou doen?’ (zie figuur 12 en tabel 13).



Figuur 12 Hinder door pijn bij de nieuwe en oude patiëntengroep. 0: helemaal niet, 10: heel sterk

De oude patiëntengroep heeft algemeen een lagere (betere) score op deze parameter (oude patiëntengroep M=3.95 (SD=1.045), nieuwe patiëntengroep M=4.86 (SD=0.496), Mann Whitney U-test U=179.000, p<0.001, SHWp resp. 0.270 en <0.001) en de score fluctueert ook meer.

Tabel 13 *Hinder door pijn bij de de nieuwe en oude patiëntengroep*

	Minimum	Maximum	Gemiddelde
Nieuwe patiëntengroep	4.27 (dag 19)	6.0 (dag 28)	4.86 (SD=0.496)
Oude patiëntengroep	2.0 (dag 3 en 9)	5.83 (dag 1)	3.95 (SD=1.045)

A. Nieuwe patiëntengroep

De hinder door pijn is significant lager gedurende de 4 weken na infusie t.o.v. de week voor infusie (voor toediening M=5.38, SD=0.578, 4 weken na toediening M=4.73, SD=0.384; SHWp= 0.001, Mann-Whitney U-test U=42.000, p=0.020).

B. Oude patiëntengroep

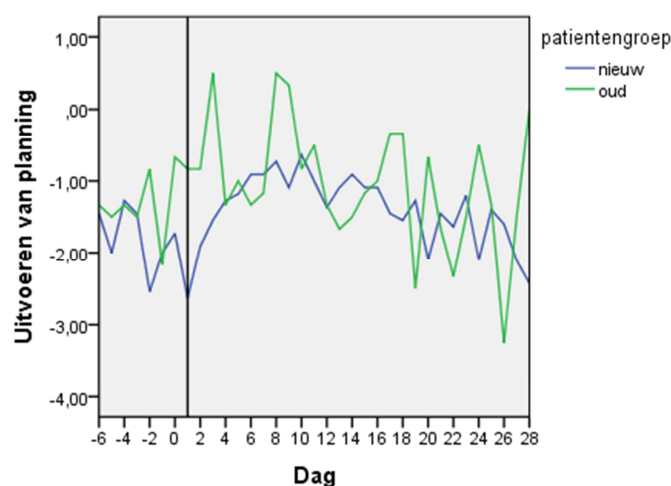
Er kan geen significante verbetering worden aangetoond in de 4 weken na infusie t.o.v. de week voor infusie (voor infusie M=4.57 (SD=0.999), 4 weken na infusie M=3.79 (SD=1.01) t(33)=1.834, p=0.076, SHWp resp. 0.602 en 0.375). De eerste drie weken na infusie zijn wel significant beter dan de week voor toediening (3 weken na infusie M=3.55 (SD=0.988) t(28)=2.369, p=0.026, SHWp resp. 0.411). De pijnscore gedurende de eerste 2 weken is significant lager dan de eerste 3 weken na toediening (eerste 2 weken M=3.24, SD=0.893, 3^{de} week M=4.17, SD=0.349; SHWp resp: 0.556 en 0.170, Student t-test t(19)= -2.222, p=0.039) .

2. Mogelijkheid om uit te voeren van wat gepland was

Hierbij werd aan de patiënt gevraagd: ‘ Hoeveel van wat u vandaag gepland had, heeft u uitgevoerd?’ (zie figuur 13 en tabel 14).

Tabel 14 *Mogelijkheid uit te voeren wat die dag gepland was, bij de nieuwe en oude patiëntengroep.*

	Minimum	Maximum	Gemiddelde
Nieuwe patiëntengroep	-2.6 (dag 1)	0.6 (dag 10)	-1.49 (SD=0,508)
Oude patiëntengroep	-3.3 (dag 26)	0.5 (dag 3 en 9)	-1.10 (SD=0,804)



Figuur13 Mogelijkheid uit te voeren wat die dag gepland was, bij de nieuwe en oude onderzoeksgroep.
 -5: veel minder dan gepland, +5: veel meer dan gepland

A. Nieuwe patiëntengroep

De dag na toediening treedt initeel een verslechtering op, vervolgens verbetert de score, om gedurende de laatste week terug af te nemen. Er kon geen significante verbetering worden aangetoond bij de nieuwe patiënten tussen de week voor toediening en de 4 weken na toediening (week voor toediening $M = -1.78$, $SD = 0.439$, 4 weken na toediening $M = -1.42$, $SD = 0.505$; SHWp resp: 0.118 en 0.536, Student-t-test: $t(33) = -1.741$, $p = 0.091$). De eerste drie weken na toediening zijn wel significant beter dan de week voor toediening (eerste 3 weken na toediening $M = -1.29$ ($SD = 0.472$), SHWp = 0.039, Mann Whitney U-test $U = 29.000$, $p = 0.018$). Het resultaat na twee weken is beter dan na drie weken, maar dit is evenwel niet significant ($M = -1.23$ ($SD = 0.524$); SHWp 0.021, Mann Whitney U-test $U = 15.500$, $p = 0.012$, gemiddelde gedurende de tweede week = -0.97 , $SD = 0.245$, gemiddelde gedurende de derde week = -1.43 , $SD = 0.343$, SHWp = resp 0.021 en 0.039, Mann-Whitney U-test. $U = 126.000$, $p = 0.477$).

B. Oude patiëntengroep

Bij deze patiëntengroep kon er geen verbetering worden aangetoond na toediening van ketamine i.v.m. de week voor toediening ($M = -1.33$ ($SD = 0.491$) (zie tabel 15). Er kon ook geen significant verschil worden aangetoond tussen de eerste twee weken na toediening en de laatste twee weken (eerste 2 weken: $M = -0.79$ ($SD = 0.735$), laatste 2 weken $M = -1.29$, $SD = 0.930$, Mann Whitney-U test $U = 72.500$, $p = 0.240$, SHWp = 0.026, = 0.601).

Tabel 15 Mogelijkheid uit te voeren wat die dag gepland was bij oude patiëntengroep: vergelijking met de week voor toediening.

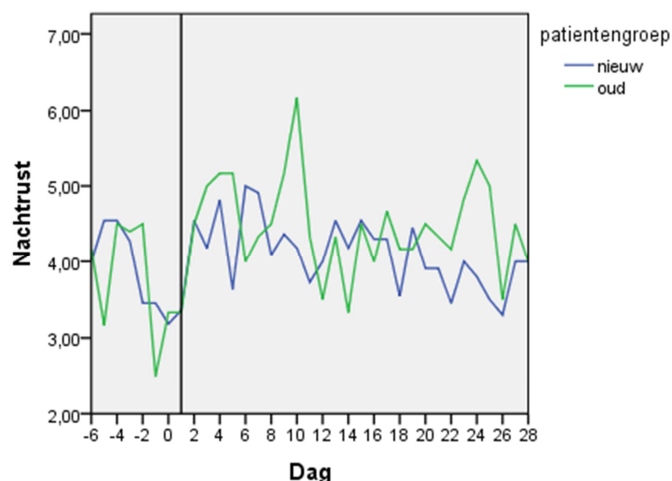
Oude patiëntengroep	Gemiddelde en standaarddeviatie	Significantie t.o.v. de week voor toediening
Dag 1 tot 28	M= -1.04 (SD=0.862)	NS (SHWp resp: 0.567 en 0.445 ; Student-t-test: t(33)= -0.864, p=0.394)
Dag 1 tot 14	M= -0.79 (SD=0.735)	NS (SHWp=0.026; Mann Whitney U-test. U=28.500, p=0.122)
Dag 1 tot 7	M= -0.86 (SD=0.634)	NS (SHWp=0.01; Mann Whitney U-test. (U=13.000, p=0.135)

Er is een sterke correlatie tussen de ‘hinder door pijn’ en ‘kunnen uitvoeren van wat gepland was’ (nieuwe patiëntengroep: Spearman $r_s=-0.639$, $p<0.001$, SHWp <0.001 , 0.171; Pearson $r=-0.690$, $p<0.001$, SHWp =0.270, 0.290).

Bij vergelijken van de nieuwe (M=-1.49,SD=0.508) met de oude (M=-1.10,SD=0.804) groep zien we dat de oude groep significant meer kan uitvoeren. (t(68)=-2.434, $p=0.018$ met SHWp resp. =0.171 en =0.290)

4.2.2.3 Slaap en vermoeidheid

1. Nachtrust



Figuur 14 Nachtrust bij de nieuwe en oude patiëntengroep

0: zeer slecht; 10: zeer goed

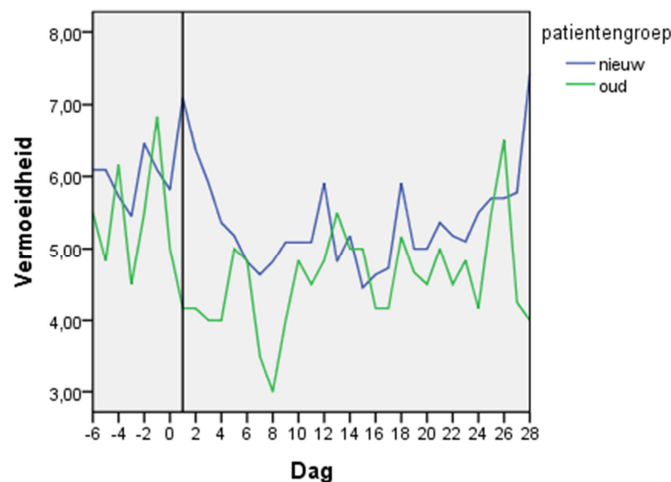
Tabel 16 Nachtrust bij de nieuwe en oude patiëntengroep

	Minimum	Maximum	Gemiddelde
Nieuwe patiëntengroep	3.18 (dag 0)	5.00 (dag 7)	4.06 (SD=0,477)
Oude patiëntengroep	2.50 (dag -1)	6.17 (dag 10)	4.32 (SD=0.716)

Een gemiddelde score van 5.00 komt overeen met een normale nachtrust, deze score werd evenwel zelden bereikt (zie figuur 14 en tabel 16). Bij beide patiëntengroepen treedt een vermindering van slaap op rond de ketaminetoediening (van 2 dagen voor tot 2 dagen na infusie).

In tegenstelling tot de nieuwe patiëntengroep treedt bij de oude patiëntengroep wel een beperkte, maar significante verbetering op van de nachtrust na infusie (week voor toediening M=3.80, SD=0.794, 4 weken na toediening M=4.45, SD=0.122; SHWp resp. 0.143 en 0.336, Student-t-test $t(33)=-2.281$, $p=0.029$).

2. Vermoeidheid



Figuur 15 Vermoeidheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep. 0: niet vermoeid, 10: heel erg vermoeid.

Tabel 17 Vermoeidheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep

	Minimum	Maximum	Gemiddelde
Nieuwe patiëntengroep	4.46 (dag 15)	7.43 (dag 28)	5.50 (SD=0.683)
Oude patiëntengroep	3.00 (dag 8)	6.83 (dag -1)	4.75 (SD=0.791)

De oude patiëntengroep ervaart geen piek in de vermoeidheid na infusie, de nieuwe patiëntengroep wel. De vermoeidheid bij de oude patiëntengroep is ook lager dan bij de nieuwe patiëntengroep ($t(68)=4.285$, $p<0.001$, SHWp resp 0.150 en 0.059) (zie figuur 15 en tabel 17).

A. Nieuwe patiëntengroep

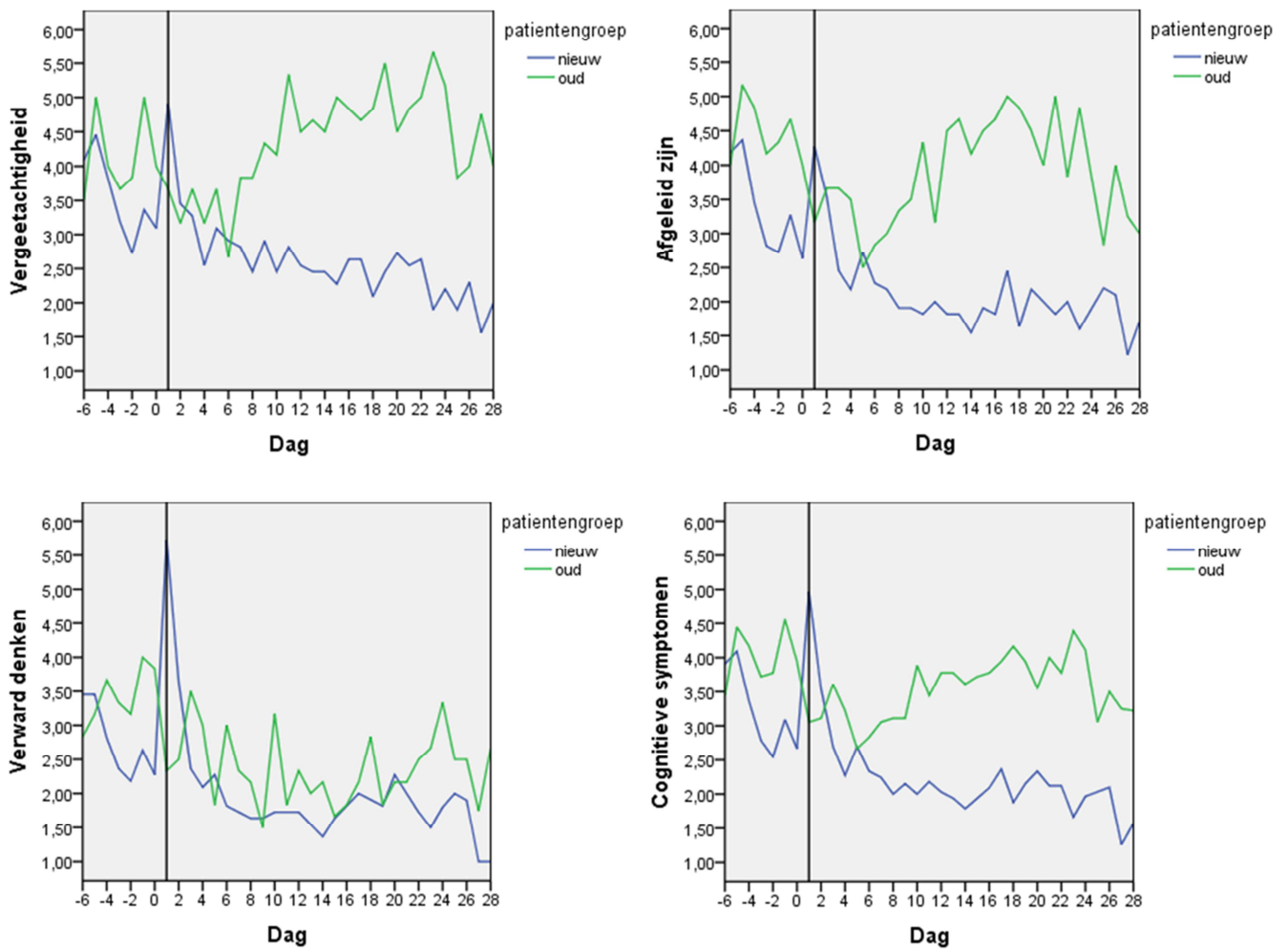
De vermoeidheid na toediening is significant lager dan voor toediening (voor toediening: $M=5.961$, $SD=0.323$, 4 weken na toediening: $M=5.39$ $SD=0.704$; Mann Whitney U-test $U=24.000$, $p=0.008$, SHWp resp 0.747 en 0.004). Initieel treedt een piek op na toediening op dag 1 (7.09), vervolgens is de vermoeidheid laag (week 2 en 3) en gedurende de laatste week neemt het terug toe. De vermoeidheid tijdens de tweede en derde week na toediening is beduidend lager dan in de eerste en vierde week na toediening (2^{de} en 3^{de} week na toediening: $M=0.51$ ($SD=0.423$), 1^{ste} en 4^{de} week na toediening: $M=5.70$ ($SD=0.802$), $t(26)=2.551$, $p=0.017$, SHWp resp. 0.177 en 0.129. De tweede en derde week na toediening waren eveneens beduidend lager dan de week voor de toediening (week voor toediening: $M=5.961$ ($SD=0.323$), $t(19)=4.838$, $p<0.001$, SHWp=0.747).

B. Oude patiëntengroep

Bij deze patiënten treedt geen initiële piek op na toediening. Een significante verlaging van de vermoeidheid treedt op meteen na infusie en houdt aan tot 4 weken na infusie (week voor infusie $M=5.48$ ($SD=0.807$), 4 weken na infusie $M=4.56$ ($SD=0,685$); SHWp resp. 0.735 en 0.251 Student-t-test $t(33)=3,050$ $p=0.004$).

4.2.2.4 Cognitieve symptomen

Aan de onderzoeksgroepen werd gevraagd of ze last hadden van vergeetachtigheid, afleidbaarheid of verward denken. Het gemiddelde van de som van deze variabelen wordt weergegeven onder 'cognitieve symptomen' (zie figuur 16).



Figuur 16 *Vergeetachtigheid, afgeleid zijn, verward denken en cognitieve symptomen bij nieuwe en oude patiëntengroep.*
 0: helemaal niet; 10: heel sterk

De nieuwe patiëntengroep ervaart na toediening een piek in deze symptomen de dag na toediening, vervolgens nemen deze symptomen progressief af. De waarden na toediening zijn significant lager dan voor toediening, zeker indien de piek buiten beschouwing wordt gelaten (zie tabe 18).

Tabel 18 *Vergelijking tussen de vergeetachtigheid, afgeleid zijn, verward denken en cognitieve symptomen voor en na toediening bij de nieuwe patiëntengroep.*

Nieuwe patiëntengroep	Dag -6 tot 0	Piekwaarde dag 1	Dag 2 tot 28	Student-t-test (waarden voor en na toediening)
-----------------------	--------------	------------------	--------------	--

Vergeetachtigheid	M=3.53 (SD=0.611)	4.91	M=2.52 (SD=0.426)	t(32)=5.120, p<0.001 (SHWp=0.854, 0.937)
Afgeleid zijn	M=3.35 (SD=0.697)	4.27	M=2.03 (SD=0.345)	Mann Whitney U-test U=6.500, p<0.001 (SHWp=0.251, 0.004)
Verward denken	M=2.74 (SD=0.534)	5.73	M=1.84 (SD=0.483)	Mann Whitney U-test U=12.500, p<0.001 (SHWp=0.264, <0.001)
Cognitieve symptomen	M=3.21 (SD=0.608)	4.97	M=2.13 (SD=0.413)	Mann Whitney U-test U=9.000, p<0.001 (SHWp=0.397, 0.005)

Bij de oude patiëntengroep ziet men juist een tegenovergestelde trend, de eerste week na toediening dalen de symptomen significant t.o.v. het niveau voor toediening. Vervolgens stijgen ze terug progressief vanaf de tweede t.e.m. de vierde week (zie tabel 19).

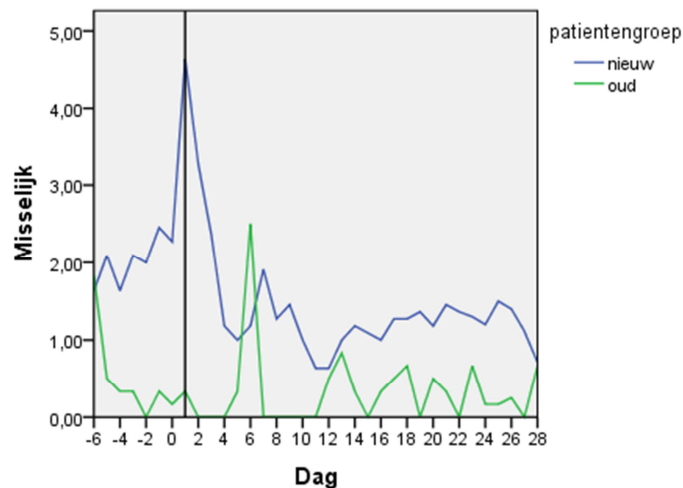
Tabel 19 *Vergelijking tussen de ervaren vergeetachtigheid, afgeleid zijn, verward denken en cognitieve bijwerkingen voor en na toediening bij de oude patiëntengroep. S: significant, NS: niet significant*

Oude patiëntengroep	Dag -6 tot 0	Dag 1 tot 7	Student-t-test (waarden week voor en week na toediening)	Dag 8 tot 28	Student-t-test (waarden eerste week na toediening en laatste 3 weken)
Vergeetachtigheid	M=4.14 (SD=0.612)	M=3.40 (SD=0.418)	Student-t-test t(12)=2.636, p=0.022 (SHWp=0.074 en 0.151)	M=4.66 (SD=0.521)	S t(26)=-2.193, p=0.037 (SHWp=0.723)
Afgeleid zijn	M=4.45 (SD=0.448)	M=3.19 (SD=0.445)	Student-t-test t(12)=5.282, p<0.001 (SHWp=0.424 en 0.519)	M=4.08 (SD=0.685)	NS t(26)=1.325, p=0.197 (SHWp=0.168)
Verward denken	M=3.43 (SD=0.418)	M=2.64 (SD=0.556)	Student-t-test t(12)=2.98, p=0.011 (SHWp=0.763 en 0.811)	M=2.72 (SD=0.482)	S t(26)=5.650, p<0.001 (SHWp=0.497)
Cognitieve symptomen	M=4.01 (SD=0.402)	M=3.08 (SD=0.299)	Student-t-test t(12)=4.901, p<0.001 (SHWp= 0.822 en 0.741)	M=2.58 (SD=0.655)	NS t(26)=2.016, p=0.054 (SHWp=0.551)

De oude patiëntengroep ervaart significant meer bijwerkingen dan de nieuwe patiëntengroep (nieuwe patiëntengroep M=2.43 (SD=0.763), oude patiëntengroep M=3.62 (SD=0.468), Mann Whitney U-test u=122.500, p<0.001, SHWp resp.<0.001 en 0.649)

4.2.2.5 Patient reported outcomes - miscellaneous

1. Misselijkheid en braken



Figuur17 Misselijkheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep. 0: helemaal niet; 10: heel sterk

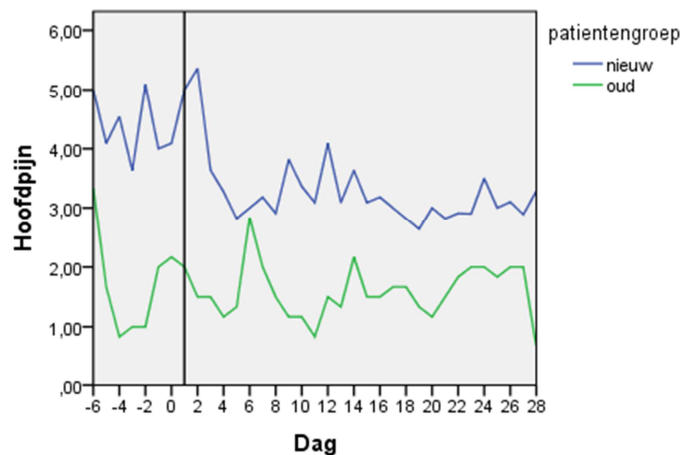
De nieuwe patiëntengroep ervaart meer misselijkheid dan de oude patiëntengroep gedurende de opgevolgde periode (nieuwe patiëntengroep $M=1.55$ ($SD=0.776$), oude patiëntengroep $M=0.35$ ($SD=0.519$); Mann Whitney U-test $U=86.000$, $p<0.001$ (SHWp: <0.001) (zie figuur 17). Enkel de nieuwe patiëntengroep ervaart een duidelijke, significante toename van misselijkheid (tot 4,6), de dag van toediening.

Slechts drie patiënten moesten braken tijdens de studie. Eén persoon uit de routinematige patiëntengroep moest hevig braken op dag 5 na toediening en had gelijktijdig ernstige hoofdpijn. Eén nieuwe patiënt had last van kokhalzen en braken de week voor toediening, maar dit verbeterde na toediening. Tenslotte was er nog één nieuwe patiënt die gedurende de hele maand lichtelijk last had van braken, met een gemiddelde score van 1.5.

2. Hoofdpijn

Bij de nieuwe patiëntengroep treedt een significante verbetering van de hoofdpijn op na infusie (voor infusie $M=4.35$, $SD=0.544$, na infusie $M=3.30$, $SD=0.628$; SWHp voor infusie: 0.420, na infusie: 0.025; Mann Whitney U-test: $U=5.000$, $p<0.001$) (zie figuur 18). Evenwel treedt er eerst een piek op gedurende de eerste twee dagen, met een maximum van 5.4.

Bij de routinematige patiëntengroep treedt geen significante verbetering of verslechtering van de hoofdpijn op na infusie. De oude patiëntengroep heeft significant meer hoofdpijn dan de nieuwe patiëntengroep (nieuwe patiëntengroep: $M=3.51$ ($SD=0.740$), oude patiëntengroep $M=1.62$ ($SD=0.548$); Mann Whitney U-test $U=24.000$, $p<0.001$ (SHWp resp. $p<0.001$, $p=0.038$).



Figuur 18 Hoofdpijn bij de nieuwe en oude patiëntengroep 0: helemaal niet; 10: heel sterk

4.2.2.6 Psychomimetische bijwerkingen:

1. Hallucinaties

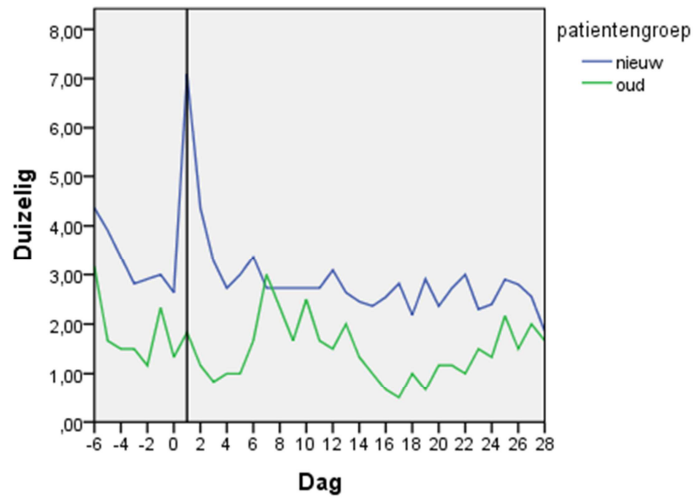
Vier patiënten ervoeren hallucinaties.

Twee nieuwe patiënten ervoeren ernstige hallucinaties (score van 10). De ene patiënt ervoerde dit op de dag van toediening en de andere patiënt pas op dag twee na toediening.

Twee patiënten die al een jaar met ketamine werden behandeld ervoeren matige hallucinaties (score van 3 en 5), de ene patiënt ervoerde dit op de dag van toediening en de andere patiënt op de dag voor toediening.

2. Duizeligheid

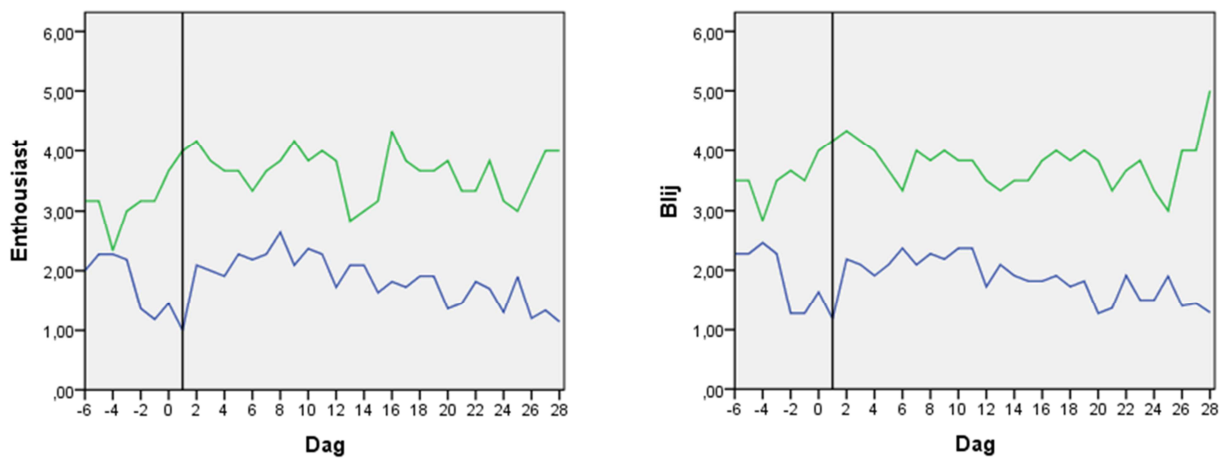
Een duidelijke piek in de ervaren duizeligheid treedt op (tot 7.1), op de dag van van toediening bij de nieuwe patiëntengroep, deze piek treedt niet op bij de oude patiëntengroep (zie figuur 19). De nieuwe patiëntengroep ervaart gemiddeld meer duizeligheid t.o.v. de oude groep (resp. $M=2.90$ ($SD=0.900$) en $M=1.48$ ($SD=0.554$), $t(68)=7.919$, $p<0.001$ met SHWp resp: <0.001 en 0.086).

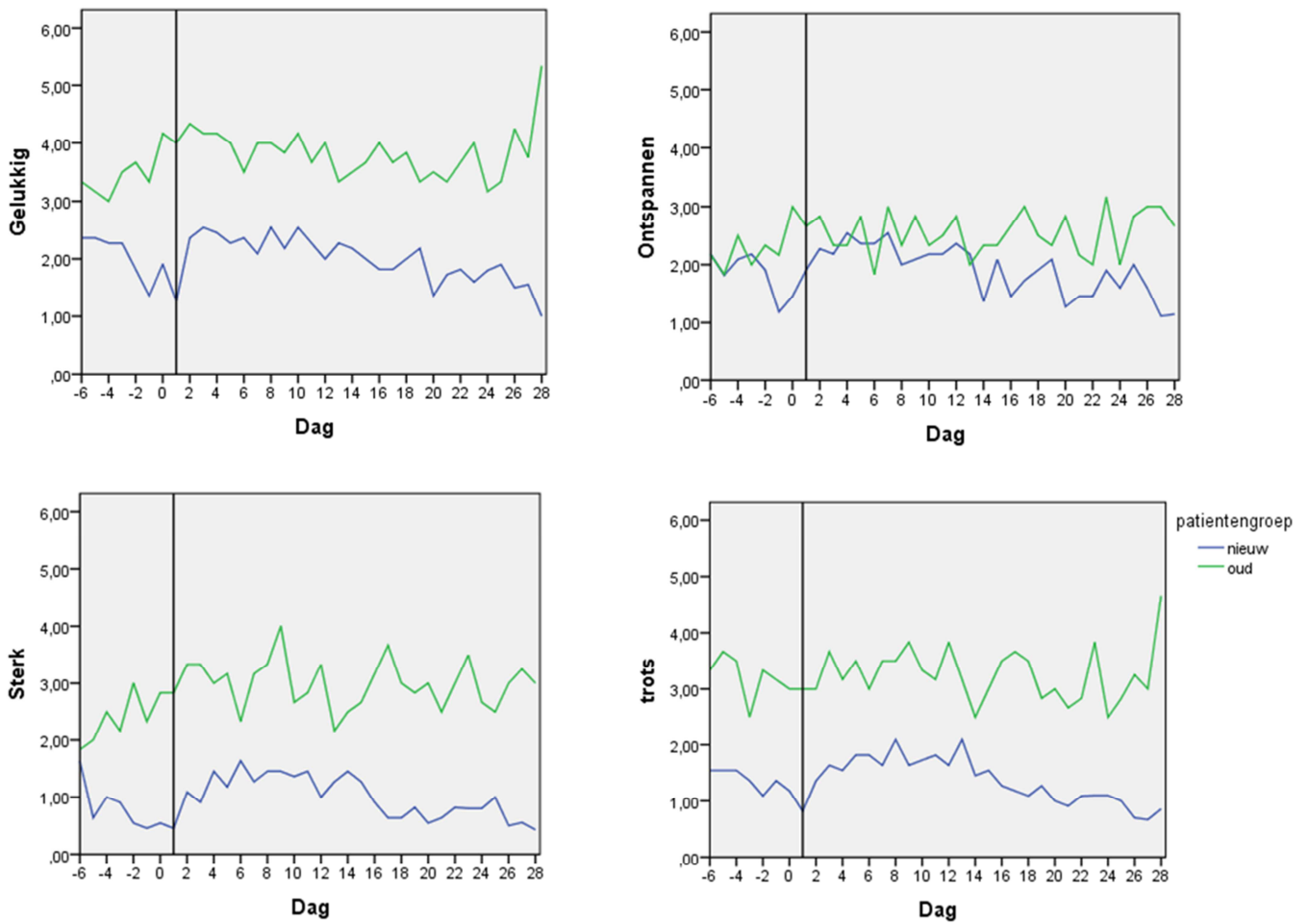


Figuur 19 Duizeligheid bij de nieuwe en oude patiëntengroep 0: helemaal niet; 10: heel sterk

4.2.2.7 Positieve emoties

Volgende emoties worden bevroegd: blij, enthousiast, gelukkig, ontspannen, sterk, trots. De patiënt dient aan te geven op een schaal van 0 tot 6 in welke mate hij/zij akkoord is met de voorgestelde emotie. Nul komt overeen met “helemaal niet akkoord” en 6 met “helemaal akkoord” (zie figuur 20).





Figuur 20 *Positieve emoties bij de nieuwe en oude patiëntengroep.*
 0: helemaal niet akkoord met de voorgestelde emotie; 6: wel akkoord

De oude patiëntengroep heeft significant meer positieve emoties dan de nieuwe patiëntengroep. Voor de variabele blij is zelfs elke gemiddelde waarde hoger bij de oude patiëntengroep dan bij de nieuwe patiëntengroep ($U=0.000$) (zie tabel 20).

Tabel 20 *Vergelijking van de positieve emoties tussen de oude en nieuwe patiëntengroep*

Emotie	Gemiddelde (SD) oude patiëntengroep	Gemiddelde (SD) nieuwe patiëntengroep	Significantie
Enthousiast	3.55 (SD=0.446)	1.83 (SD=0.414)	$t(68)=-16.744, p<0.001$ (SHWp resp:0.183 en 0.116)

Blij	3.75 (SD=0.397)	1.86 (SD=0.385)	Mann Whitney U-test U=0.000, p<0.001 (SHWp resp:0.038 en =0.055)
Gelukkig	3.76 (SD=0.447)	1.99 (SD=0.395)	Mann Whitney U-test U=0.000, p<0.001 (SHWp resp:0.088 en 0.009)
Ontspannen	2.50 (SD=0.379)	1.89 (SD=0.408)	Student-t-test t(68)=-6.472, p<0.001 (SHWp resp. 0.061, 0.057)
Sterk	2.87 (SD=0.478)	0.96 (SD=0.378)	Mann Whitney U-test U= 0.00, p<0.001 (SHWp resp: 0.020 en 0.880)
Trots	3.25 (SD=0.452)	1.36 (SD=0.371)	t(68)=-19.139, p<0.001 (SHWp resp 0.095 en 0.572)

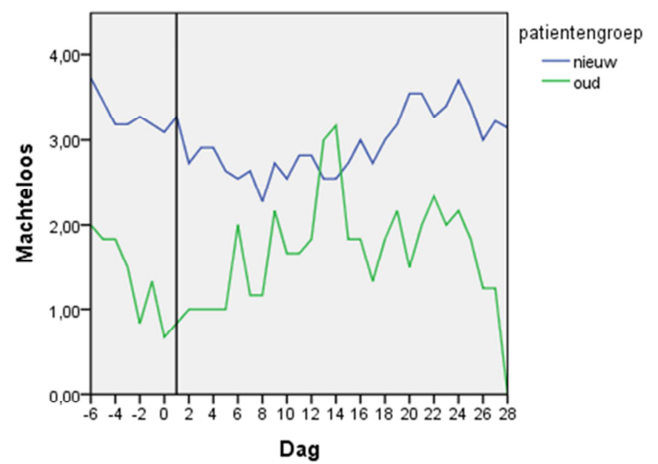
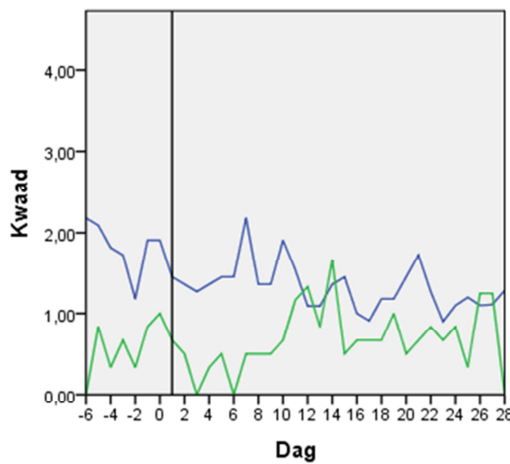
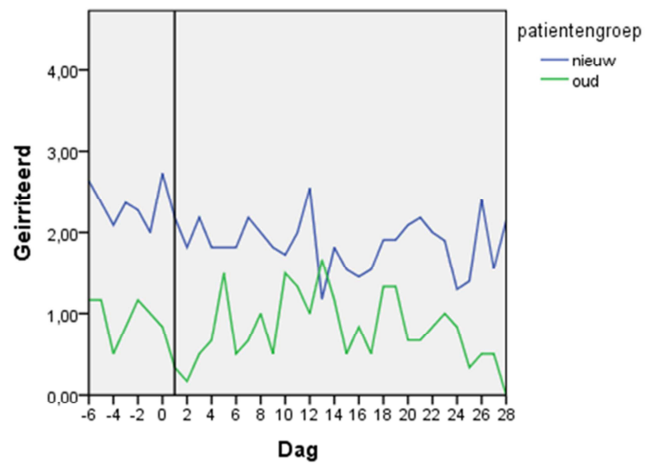
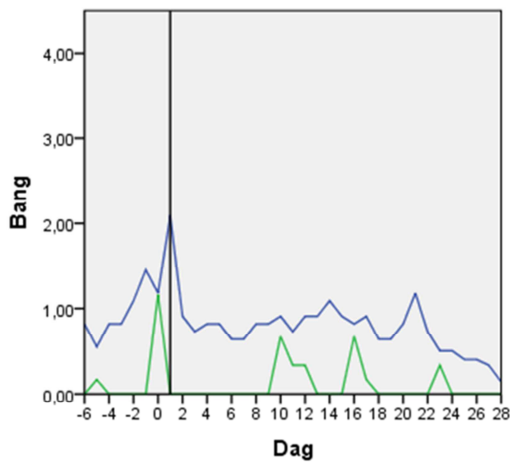
De nieuwe patiëntengroep ervaart een dip in deze emoties in de periode rond toediening (1 dag voor tot 2 dagen na toediening). Een verbetering van deze variabelen treedt op gedurende de eerste week na toediening, maar nadien treedt een progressieve verslechtering op. Voor geen enkele positieve emotie treedt een significante verbetering op na toediening bij de nieuwe patiëntengroep (zie tabel 21)

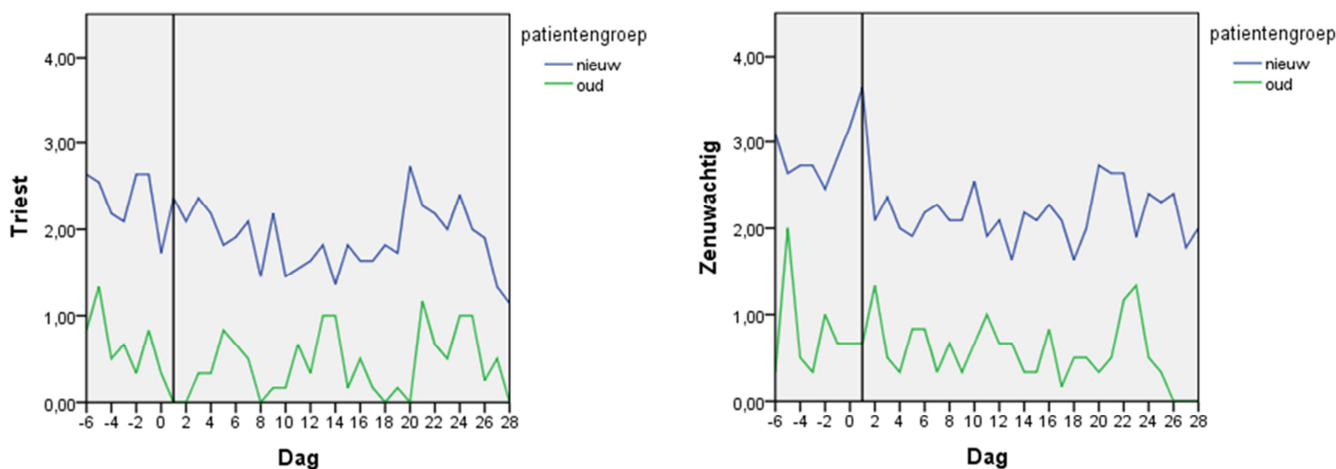
Tabel 21 *Vergelijking van depositieve emoties voor en na toediening*

		Gemiddelde (SD) voor toediening	Gemiddelde (SD) na toediening	Significantie
Enthousiast	N	1.82 (SD=0.469)	1.83 (SD=0.408)	NS
	O	3.10 (SD=0.395)	3.66 (SD=0.386)	t(33)=-3.450, p=0.002 (SHWp resp 0.079 en 0.148)
Blij	N	1.92 (SD=0.513)	1.84 (SD=0.356)	NS
	O	3.50 (SD=0.347)	3.81 (SD=0.894)	NS
Gelukkig	N	2.05 (SD=0.374)	1.98 (SD=0.405)	NS
	O	3.45 (SD=0.381)	3.83 (SD=0.434)	Mann Whitney U-test (U=46.500, p=0.032) (SHWp resp: 0.567 en 0.006)
Ontspannen	N	1.83 (SD=0.384)	1.91 (SD=0.419)	NS
	O	2.29 (SD=0.381)	2.55 (SD=0.366)	NS
Sterk	N	0.82 (SD=0.413)	0.99 (SD=0.369)	NS
	O	2.38 (SD=0.427)	2.99 (SD=0.412)	t(33)=-3.479, p=0.001 (SHWp resp: 0.837 en 0.874)
Trots	N	1.38 (SD=0.185)	1.35 (SD=0.407)	NS
	O	3.21 (SD=0.381)	3.26 (SD=0.474)	NS

4.2.2.8 Negatieve emoties

Volgende emoties worden bevroegd: bang, geïrriteerd, kwaad, machteloos, triest, zenuwachtig. De patiënt dient aan te geven op een schaal van 0 tot 6 in welke mate hij/zij akkoord is met de voorgestelde emotie. Nul komt overeen met “helemaal niet akkoord” en 6 met “helemaal akkoord”(zie figuur 21).





Figuur 21 *Negatieve emoties bij de nieuwe en oude patiëntengroep.*
 0: helemaal niet akkoord met de voorgestelde emotie; 6: wel akkoord

De nieuwe patiëntengroep heeft significant meer negatieve emoties dan de oude patiëntengroep (zie tabel 22) .

Tabel 22 *Vergelijking negatieve emoties tussen de oude en nieuwe patiëntengroep*

Emotie	Gemiddelde (SD) oude patiëntengroep	Gemiddelde (SD) nieuwe patiëntengroep	Significantie
Bang	0.11 (SD=0.255)	0.81 (SD=0.341)	Mann Whitney U-test U=59.500, p<0.001 (SHWp resp: <0.001, 0.001)
Geïrriteerd	0.83 (SD=0.403)	1.96 (SD=0.367)	t(68)=12.309, p<0.001 (SHWp resp:0.896 en 0.442)
Kwaad	0.66 (SD=0.389)	1.43 (SD=0.352)	Mann Whitney U-test U=78.000, p<0.001, (SHWp resp:0.023 en 0.145)
Machteloos	1.60 (SD=0.637)	3.02 (SD=0.366)	Mann Whitney U-test U=37.500, p<0.001 (Levene p<0.001)
Triest	0.48 (SD=0.377)	1.98 (SD=0.412)	Mann Whitney U-test U=2.500, p<0.001 (SHWp resp: 0.678 en 0.038)
Zenuwachtig	0.60 (SD=0.414)	2.33 (SD=0.441)	Mann Whitney U-test U=7.500, p<0.001 (SHWp resp: 0.078 en 0.004)

De nieuwe patiëntengroep ervaart een significante verbetering van de negatieve emoties, behalve het bang zijn, na toediening. Bij de oude patiëntengroep, waarbij de waarden al voor infusie laag zijn, kon dit voor geen enkele negatieve emotie worden aangetoond (zie tabel 23).

Tabel 23 *Vergelijking negatieve emoties voor en na toediening bij de nieuwe patiëntengroep*

	Gemiddelde (SD) voor toediening	Gemiddelde (SD) na toediening	Significantie
Geïrriteerd	2.35, (SD=0.265)	1.87 (SD=0.324)	t(33)=3.649, p=0.001 (SHWp resp: 0.713 en 0.743)
Kwaad	1,83 (SD=0.325)	1.33 (SD=0.283)	Mann Whitney U-test U=28.000, p=0.004 (SHWp resp:0.211 en 0.025)
Machteloos	3.30 (SD=0.221)	2.96 (SD=0.365)	t(33)=2.359, p=0.024 (SHWp resp:0.074 en 0.419)
Triest	2.35 (SD=0.358)	1.89 (SD=0.375)	t(33)=2.942, p=0.006 (SHWp resp:0.072 en 0.981)
Zenuwachtig	2.81 (SD=0.254)	2.21 (SD=0.396)	Mann Whitney U-test U=14.000, p=0.001 (SHWp resp: 0.650 en 0.002)

De waarden voor bange gevoelens zijn laag in beide patiëntengroepen in vergelijking met de andere negatieve emoties. De nieuwe groep is bang de eerste dag na toediening, vervolgens stabiliseert deze emotie om ten slotte af te nemen. De oude groep is bang net voor toediening, vervolgens zijn de waarden zeer laag. Bij beide patiëntengroepen kan men geen significant verschil aantonen tussen de het bang zijn voor en na toediening. Indien men bij de nieuwe patiëntengroep de initiële piek buiten beschouwing laat, is deze groep significant minder bang na toediening dan voor toediening (voor toediening M=0.96, SD=0.301, na toediening M=0.73, SD=0.235; SHWp resp. 0.654 en 0.226, Student t-test t(32)=2.216, p=0.034). Dit verschil is evenwel beperkt.

Een piek in bange gevoelens en zenuwachtigheid treedt op, op de dag van toediening van toediening bij de nieuwe patiëntengroep (resp. 2.09; 3.64).

5. Discussie

Deze studie heeft tot doel de behandeling van ketamine bij patiënten met chronische pijn te evalueren. O.b.v. een retrospectief onderzoek met bestaande gegevens en een prospectief onderzoek werd het effect van ketamine op de pijn, stemming en dagelijks functioneren nagegaan en mogelijke bijwerkingen werden onderzocht.

5.1 Effectiviteit

5.1.1 Analgetisch effect

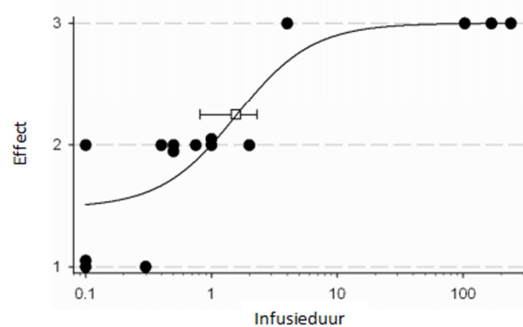
De NRS-score werd bevraagd bij 51 patiënten met chronische pijn (retrospectief onderzoek). Dit gebeurde bij de eerste aanmelding op de pijnkliniek en na minimum 1 jaar behandelen, net voor de maandelijkse infusie. Bij 37 patiënten bleef de pijnscore gelijk en bij 14 patiënten daalde de pijnscore met maximaal 2 punten. Hieruit blijkt dat repetitieve toediening van ketamine niet leidt tot een progressieve daling van de pijn.

Indien men de pijnscore bij een andere onderzoeksgroep met chronische pijn dagelijks bevraagt (prospectief onderzoek), merkt men wel een significante verbetering op. Bij 11 patiënten die voor de eerste keer met ketamine worden behandeld, daalt de pijnscore van 6.08 gedurende de eerste week voor infusie naar 5.42 gedurende de eerste twee weken na infusie ($p < 0.001$). Ook verschillende andere studies tonen een duidelijke daling in de pijnscore na een éénmalige intraveneuze infusie bij patiënten met chronische pijn (zie tabel 24). Gedurende de 4^{de} week na infusie is de pijnscore nog steeds beperkt, maar significant beter dan deze voor infusie, namelijk 5.72. Bij acute pijn leidt een éénmalige hoge dosis tot een analgetisch effect tot 30 à 60 minuten na infusie (halfwaardetijd van 2 à 3 uur). (24,76,118) Bij chronische pijn kan een langdurig analgetisch effect bereikt worden, zelfs wanneer de plasmaconcentratie van ketamine niet meer detecteerbaar is.

Uit dit prospectief onderzoek blijkt dat 4 van de 11 patiënten die voor de eerste keer met ketamine worden behandeld, geen verbetering van de pijn ervaren, ook niet gedurende de eerste week na infusie. Bij 4 patiënten verbetert de score tot 4 weken na infusie. Dit komt overeen met de bevindingen van Patil et al. (2012) (119), men berekende m.b.v. het Bernouille statistisch model dat een patiënt met chronische pijn een kans heeft van 59-85% om te reageren op een eerste infusie en dat die patiënt een kans heeft van 23-51% dat dit effect meer dan 3 weken aanhoudt. Het is onduidelijk waarom bepaalde patiënten niet reageren op ketamine, mogelijke redenen zijn: duur van de pijn, soort aandoening, leeftijd van de

patiënt, etc.(37,120) Rabben et al. (1999) (24) stelt dat langdurige pijn leidt tot een autonoom proces waarbij NMDA-receptoren niet meer centraal staan. Sörensen et al. (1997) (41) toont aan dat patiënten met fibromyalgie die voldoen aan de criteria van het ACR, een heterogene patiëntengroep is met een verschillende respons op ketaminetherapie. Mogelijks verklaart de heterogeniciteit van de patiëntengroep ook het verschil in duur van analgetisch effect na infusie.

Noppers et al. (2010) (47) berekende de relatie tussen de duur van infusie en het therapeutisch effect en kwam tot de bevinding dat een langdurige infusie leidt tot een langdurig effect (zie figuur 22 en bijlage 6). Stigtermans et al. (2009) (3) toonde significante pijnreductie tot 12 weken na een 100 uur durende infusie (30 mg/u/70kg) aan. Schwartzman et al. (2009) (121) toonde ook een significante pijnreductie tot 12 weken na 10 infusies van 4 uur (0.35mg/kg/u) aan. De onderzoekspopulatie bij beide studies waren patiënten met CRPS (respectievelijk 48 en 19 patiënten).



Figuur 22 Verband tussen duur van infusie en analgetisch effect (1=minder dan 50% verbetering pijn, 2=meer dan 50%, 3=minimaal 48u durende pijnvermindering) (47)

Zes patiënten die al minimaal een jaar met ketamine worden behandeld, ervaren een verbetering van de pijnscore gedurende de eerste twee weken na infusie, de pijnscore zakt van 4.93 naar 3.54. De pijnscore daalt bij deze patiëntengroep meer dan bij de nieuwe patiëntengroep (een daling van 28.2% t.o.v. 10.9%). Deze patiënten hebben significant minder extra pijnmedicatie nodig dan de nieuwe patiëntengroep. De oude patiëntengroep had evenwel significant minder pijn voor toediening van ketamine. Het is onduidelijk waarom deze patiënten een sterkere verbetering van de pijn ervaren dan patiënten nieuw aan de behandeling. Mogelijks leidt repetitieve toediening van ketamine tot een sterker effect, net zoals langdurige infusie leidt tot een langer analgetisch effect. Zo toonde Patil et al. (2012) (20) wel een langdurig (tot 3 weken na infusie) analgetisch effect aan bij 11 van 29 patiënten na een

infusie van van 0,5 mg/kg ketamine gedurende 30 min. Patiënten ondergingen deze behandeling om de 3 tot 4 weken. Noppers et al. (2011) (43) voerde een gelijkaardig onderzoek uit, evenwel bij patiënten die pas voor de eerste keer werden behandeld met ketamine. Er kon slechts een kortdurend effect (1 week) bij slechts 2 van de 12 patiënten worden aangetoond. Selectie van enkel die patiënten die een sterk analgetisch effect ondervinden, is ook een mogelijke verklaring.

In tegenstelling tot de pijnscore bij de nieuwe patiëntengroep stijgt deze pijnscore snel terug naar een gemiddelde gedurende de 3^{de} week van 4.02 ($p < 0.001$ t.o.v. de week voor toediening) en gedurende de 4^{de} week van 5.72 (niet langer significant t.o.v. de week voor toediening).

Twee van de 6 patiënten ervaren geen verbetering van de pijn gedurende de eerste week, bij twee patiënten is de pijnscore tijdens de 3^{de} week nog steeds significant lager dan tijdens de week voor toediening. Opmerkelijk is dat patiënten die geen verbetering van de pijn ervaren, toch de therapie blijven volgen. Mogelijke verklaringen hiervoor is het effect van ketamine op hun dagelijks functioneren of op depressieve gevoelens. Ook sociale factoren, zoals de bevestiging van de patiënt in zijn of haar ziekterol, kunnen een verklaring zijn.

5.1.2 Effect op de stemming

De HADS score werd bij 34 patiënten bevraagd voor therapie en na minimum een jaar behandelen net voor een nieuwe maandelijkse infusie. Voor therapie hebben 25 van de 34 patiënten (74%) een HADS score boven de cut-off waarde van 8 en hebben dus een verhoogd risico op depressie. Dit komt overeen met de bevindingen uit de literatuur, chronische pijn en depressie gaan frequent samen en dit wordt benoemd als het pijn depressie binoom.(122,123) Behandeling van de chronische pijn kan ook de depressieve klachten doen verminderen.(124) Ook chronische pijn en angst gaan frequent samen.(116,125) Ketamine heeft zowel een effect op pijn, op depressieve gevoelens als op angstige gevoelens.(126)

Voor de start van therapie bedraagt de HADS score 17.94 en na therapie 16.61 op 42 (of 41.6% en 39.5%). Deze beperkte verbetering is niet significant. Het effect op de depressieve gevoelens is groter dan op de angstige gevoelens (resp. relatieve vermindering van 11.1 en 3.0%). Na therapie hadden nog steeds 24 patiënten een verhoogde HADS score. Deze score werd evenwel bevraagd net voor een nieuwe toediening van ketamine, dus 4 weken na de vorige toediening. Mogelijks is zowel het effect op de pijn als op de depressieve gevoelens uitgewerkt. Twee studies gingen de duur van het effect van

ketamine op depressieve symptomen na bij majeure of therapieresistente depressie, in een dosis van 0.5 mg/kg gedurende 40 minuten (zie tabel 26). Studies bij chronische pijnpatiënten bestaan tot nog toe niet. Thakurta et al. (2012) (127) kon slechts bij 3 patiënten een verbetering tot 1 week na infusie aantonen en bij 1 patiënt tot 2 weken na infusie, op een totaal van 22 patiënten. Zarate et al. (2006) (28) toonde een significant gunstig effect aan bij 6 van de 18 patiënten tot 7 dagen na infusie. Hieruit blijkt dat ketamine een significant effect heeft op depressieve klachten, maar dat de kans klein is dat deze verbetering tot 4 weken na infusie aanhoudt. Net zoals het effect op pijn, houdt ook het effect op depressieve gevoelens langer aan bij langdurige infusies.(102,103)

Indien de score dagelijks bevraagd wordt bij patiënten die een eerste ketamine infusie krijgen, treedt een significante verbetering op van negatieve emoties (geïrriteerd zijn, kwaad zijn, zich machteloos voelen, triest zijn en zenuwachtig zijn) gedurende de 4 weken na infusie. Dit treedt evenwel niet op bij patiënten die al minstens een jaar behandeld worden. Opmerkelijk is dat zij significant minder negatieve gevoelens ervaren dan de nieuwe patiëntengroep (resp. 11.8% en 32.0%) en significant meer positieve gevoelens dan de nieuwe patiëntengroep (resp. 54.7% en 27.5%). De routinematige patiëntengroep ervaart evenwel een significante verbetering van een aantal positieve emoties (enthousiasme, gelukkig zijn en zich sterk voelen) na infusie.

5.1.3. Effect op dagelijks functioneren

Het dagelijks functioneren werd bij 34 patiënten bevraagd m.b.v. de SF-36 en de PDI. Deze vragenlijsten werden afgenomen voor therapie en na minimum een jaar behandelen. Deze patiënten ervaren een significante verbetering in fysiek functioneren (verbetering van de score van 31% naar 37%), de lichamelijke pijn van de afgelopen 4 weken (stijging van 15% naar 28%) en het sociaal functioneren (29% naar 43%). De totaalscores van de SF-36 en PDI zijn beter na therapie, maar deze verbetering is echter beperkt en niet significant.

Het effect van ketamine op de hinder door pijn is gelijkaardig aan het effect van ketamine op de gemiddelde pijn: bij de nieuwe patiëntengroep daalt de hinder significant en dit houdt tot 4 weken na infusie aan. Bij de routinematige patiëntengroep treedt een duidelijke verbetering op gedurende de eerste twee weken na infusie, maar deze parameter is niet meer significant gedurende de 4^{de} week na infusie.

Dit verklaart waarom de PDI, bevestigd net voor een volgende infusie en dus op het einde van week 4, niet significant beter is dan bij de eerste aanmelding van de patiënt.

Ondanks het feit dat de hinder door de pijn significant verbetert gedurende de eerste twee weken na infusie bij de routinematige patiëntengroep, zijn deze patiënten niet beter in staat hun geplande zaken uit te voeren. Dit komt overeen met de bevinding van Sigtermans et al. (2009) (3), ook deze studie kon geen verbetering in dagelijks functioneren aantonen na een 100 uur durende infusie bij patiënten met CRPS, ondanks de pijnscore wel verbeterde. Vranken et al. (2009) (128) toonde wel een verbetering van het dagelijks functioneren aan bij patiënten met centraal neuropathische pijn na transdermale toediening van ketamine, maar enkel indien een hoge dosis werd gegeven. Ook niet-farmacologische maatregelen kunnen een gunstig effect hebben.(123) De nieuwe patiëntengroep ervaart wel een verbetering in het dagelijks functioneren, ondanks de verbetering van de pijnscore beperkter is. In deze studie kon een beperkt gunstig effect op de slaap bij de patiëntengroep die al langdurig met ketamine behandeld werd, aangetoond worden($p=0.029$). Er kon geen gunstig effect bij de nieuwe patiëntengroep aangetoond worden. Bij beide patiëntengroepen daalt de vermoeidheid na infusie ($p=0.004$ en $p=0.008$). Duncan et al.(2012)(98) toont een gunstig effect van ketamine op de slaap aan bij patiënten met major depressie. Ketamine verhoogt het aantal slow waves en dit leidt tot een diepere en meer verkwikkende slaap.(98) Een studie toonde een gunstig effect aan bij 20 van de 26 patiënten met een refractaire unipolaire of bipolaire depressie.(10) Anderzijds verhoogt ketamine de kans op nachtmerries ($OR>3$). (89)

5.2 Veiligheid

5.2.1 Psychomimetische bijwerkingen

Vier van de 17 patiënten (23.5%) ervaarden hallucinaties. Dit is in vergelijking met de literatuur een zeer hoge score (zie tabel 24). De nieuwe patiënten ervaarden ernstigere hallucinaties (score 10) dan de oude patiëntengroep (score 3 en 5). Dit zijn evenwel patiënt reported outcomes, dit psychomimetische effect kan voor de patiënt zeer beangstigend zijn en de score kan subjectief hoog zijn bij patiënten nieuw aan de behandeling t.o.v. patiënten die al langdurig worden behandeld.(47) Een andere mogelijke verklaring is dat de bijwerkingen milder zijn na repetitieve behandeling.(129)

Opmerkelijk, 1 patiënt gaf aan al hallucinaties te hebben de dag voor toediening, dit lijkt geen effect van ketamine te zijn. Een fout in het invullen van het dagboek door de patiënt is ook een mogelijke verklaring.

Na toediening treedt enkel bij de nieuwe patiëntengroep een beperkte piek op van zenuwachtige en bange gevoelens en een hoge piek van duizeligheid (7.1). Deze bijwerkingen worden ook in andere studies opgemerkt (zie tabel 24). Deze bijwerkingen treden al op bij een dosis van 0.5mg/kg en zijn dosisafhankelijk.(13) Een snelle normalisatie binnen de 2 uur na toediening treedt meestal op.(25,86,87,130,131) Deze waarden waren niet meer verhoogd op dag 2 van deze studie.

5.2.2 Miscellaneous

De nieuwe patiëntengroep ervaart een piek in vermoeidheid, hoofdpijn en misselijkheid op de dag van infusie (respectievelijk op een schaal van 10: 7.1, 5.4 en 4.6). Eén nieuwe patiënt had last van braken gedurende de opgevolgde periode. In studies worden deze bijwerkingen ook frequent vermeld na een éénmalige infusie bij chronische pijnpatiënten (zie tabel 24).

5.2.3 Cognitieve symptomen

De nieuwe patiëntengroep ervaart een toename van verward denken, afgeleid zijn en vergeetachtigheid (resp. 5.7, 4.3 en 4.9). Deze cognitieve symptomen treden ook op na infusie bij gezonde vrijwilligers. Deze vrijwilligers scoren minder goed op cognitieve testen, tot 30 minuten na infusie.(19) Een hogere dosis geeft een sterkere beperking. Door een verstoorde functie van het werkgeheugen is voornamelijk het opslaan van nieuwe informatie problematisch, maar niet het ophalen van bestaande kennis.(93,132)

De routinematige patiëntengroep geeft geen piek aan van deze symptomen na infusie, maar ervaart significant meer cognitieve symptomen gedurende de volledige opgevolgde periode in vergelijking met de nieuwe patiëntengroep. Dit kan een indicatie zijn van cognitieve beperkingen na langdurige behandeling met ketamine. Onderzoek naar het effect van ketamine op de cognitieve functies en de reversibiliteit na stoppen van therapie, is dan ook noodzakelijk. Opmerkelijk verbeteren deze symptomen gedurende de eerste week na infusie ($p < 0.001$). Dit effect wordt ook beschreven door Lara et al. (2013) (50) bij de behandeling van bipolaire of refractair unipolaire depressieve patiënten met low dose ketamine (0.05 mg/kg).

5.2.4 Vitale parameters

Een significante verlaging van de rode bloedcellen en het hematocriet kon worden aangetoond. In de literatuur kon niets soortgelijk worden teruggevonden. Vermoedelijk is dit een type 1 fout of ligt een andere oorzaak en niet ketamine, hiervan aan de basis.

Verhoging van de leverwaarden is een gekende bijwerking van ketamine bij anesthetisch gebruik.(14) Drie studies tonen een verhoging van de leverwaarden na sub-anesthetisch gebruik van ketamine, evenwel in een hogere dosis dan deze studie (zie tabel 3).(3,61,77) In deze studie kon geen verhoging van de leverwaarden worden aangetoond. Eveneens kon geen significante verhoging van de nierwaarden of ontstekingswaarden worden aangetoond

5.3 Sterktes en tekortkomingen van het onderzoek

5.3.1 Sterktes

Dit onderzoek is uniek in die zin dat er slechts weinig studies handelen over het langdurige (>1 jaar) ketaminegebruik op maandelijkse basis bij patiënten met chronische pijn. Ook ging tot nog toe geen enkele studie het effect van ketamine van dag tot dag na. Tenslotte is het onderzoek uniek omdat het effect wordt vergeleken tussen patiënten nieuw aan de behandeling en patiënten die al langdurig worden behandeld.

5.3.2 Tekortkomingen

Het lage aantal patiënten (17) in de dagboekstudie is een beperking van deze studie. Bij 2 patiënten van de routinematige patiëntengroep ontbreekt het dagboek, bij de ene patiënt gedurende de laatste drie dagen en bij de andere patiënt gedurende de laatste dag. Bij 3 patiënten van de nieuwe patiëntengroep ontbreekt het dagboek, bij 1 patiënt gedurende de laatste 6 dagen en bij 2 patiënten gedurende de laatste dag.

De labowaarden werden niet van alle patiënten bekomen, omdat een aantal patiënten zelf een labo van de huisarts meenamen naar de pijnkliniek. Indien deze waarden geruststellend waren, werd therapie opgestart. Tabel 4 geeft de labowaarden weer, er wordt steeds weergegeven van hoeveel patiënten de waarde bekomen is.

Ook is de afwezigheid van een urinestaal een beperking. Ketamine geïnduceerde cystitis is een gekend probleem bij recreatief gebruik. De aanwezigheid van een steriele pyurie, negatief voor tuberculose, wijst hierop.(133) In dit onderzoek werden enkel de nierwaarden (creatine en ureum) nagegaan. Bradypneu (22) en tachycardie (14,25,102,103,119) zijn gekende bijwerkingen van ketamine. Het nagaan van de zuurstofsaturatie en de pols had ook een waardevolle aanvulling kunnen zijn.

Dit onderzoek is naturalistisch en benadert sterk het werkelijk leven. Een RCT kan evenwel het placebo effect van ketamine nagaan. Analyse van drop-outs, patiënten die geen effect ondervinden of te veel bijwerkingen, kan nuttig zijn.

5.4 Conclusie

Patiënten die minstens een jaar met ketamine behandeld worden, ervaren een sterkere daling van de pijn gedurende de eerste 2 weken na infusie en ervaren minder bijwerkingen dan patiënten nieuw aan de behandeling. O.b.v. het literatuuronderzoek en de bekomen resultaten kan besloten worden dat de therapie veilig is in deze dosering. Bijkomend onderzoek naar het effect van ketamine op het geheugen is evenwel noodzakelijk.

5.5 Bijkomend onderzoek

Duur en toedieningsvorm spelen hoogstwaarschijnlijk een rol in het therapeutisch effect.(17,37) Per orale NMDA-receptor antagonist (dextrometorphan of memantine) kunnen nuttig zijn bij patiënten waarbij het effect van ketamine geen 4 weken aanhoudt.(24) Deze toedieningsvorm is waarschijnlijk minder arbeidsintensief en goedkoper. Per orale toediening heeft een lage biologische beschikbaarheid (17%) t.g.v. het first pass effect. Dosisconversie van intraveneuze naar per orale toediening is nog onvoldoende onderzocht. Ook is het onduidelijk of een even sterk analgetisch effect kan worden bekomen.(37,119) Eén studie toonde aan dat het analgetisch effect van memantine significant lager is dan van intraveneuze ketamine.(109) Zarate et al. (2006) (101) kon geen significant effect van memantine op depressie aantonen. Tevens zijn de bijwerkingen van deze toedieningsvorm onvoldoende onderzocht.(17) Eén studie toont ernstigere en langdurigere bijwerkingen van per orale t.o.v. intraveneuze toediening aan.(24)

Ook intramusculaire toediening biedt voordelen, er is geen intraveneuze pomp nodig en de infusieduur wordt verkort. Eén studie toont een gelijkaardig effect als intraveneuze toediening op de MADRS score aan.(35) Bijkomend onderzoek naar bijwerkingen van deze toediening zijn noodzakelijk aangezien de plasmapijk veel hoger is bij deze kortdurende toediening.

Langdurige subcutane toediening leidt een stabiele plasmaconcentratie en waarschijnlijk tot minder bijwerkingen.(20) Een gunstig effect bij chronische migraine is aangetoond.(22)

Nasale toediening kan aangewend worden om de respons op ketamine bij nieuwe patiënten in te schatten of voor chronische pijnbehandeling.(8,37,134,135) Transdermale toedieng kan nuttig zijn bij de behandeling van CRPS.(37)

Chronisch ketaminegebruik kan leiden tot specifieke geheugenproblemen, die mogelijks irreversibel zijn. Dit effect werd in deze studie niet nagegaan. Studies beperken zich tot het effect van een éénmalige toediening bij gezonde vrijwilligers en van herhaaldelijke toediening bij recreatieve gebruik. Ethische bezwaren laten niet toe het effect na te gaan na repetitieve toediening bij gezonde vrijwilligers. Testen die wijzen naar de cognitieve functies (Wisconsin card sorting test, een test voor verbale vlotheid, N-back task, digit cancellation task...) zouden voor en na een aantal jaar therapie kunnen afgenomen worden.(8,15,136,137) Dit kan aangevuld worden met (f)MRI onderzoek die de dikte van de cortex vergelijkt met een gezonde controlepopulatie.

Ten slotte kan onderzoek naar antagonisten van specifieke subunits van NMDA-receptoren, zoals NR2B subunit zeer interessant zijn. Het bijwerkingsprofiel van deze stoffen (bv. Ifenprodil), blijkt veel gunstiger te zijn.(49)

6. Referentielijst

1. Onbekend. IASP taxonomie International association for the study of pain [internet]. 2015. Beschikbaar via: <http://www.iasp-pain.org/>. Geraadpleegd 2015 februari 25.
2. Finnerup NB, Scholz J, Attal N, Baron R, Haanpää M, Hansson et al. Neuropathic pain needs systematic classification. *Eur J Pain*. 2013 Aug;17(7):953-6.
3. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. 2009 Oct;145(3):304-11.
4. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4.
5. Onbekend. ACR fibromyalgia. American College of Rheumatology 2014. Beschikbaar via: https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Fibromyalgia/ . Geraadpleegd 2014 maart 5.
6. Shanthanna H, Huilgol M, Manivackam VK. Early and effective use of ketamine for treatment of phantom limb pain. *Indian J Anaesth*. 2010 Mar;54(2):157-9.
7. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björger S. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008 Apr;106(4):1265-73.
8. Morgan CJ, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Nov;188(4):408-24.
9. Kirchner, WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol*. 1958 Apr;55(4), 352-8
10. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;16(9):2111-7.
11. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson K Get al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients, *Pain*, 2000;85:483–91.
12. Nyhus E, Barceló F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn*. 2009 Dec;71(3):437-51.
13. Sinner B, Graf BM. Handbook of experimental pharmacology: Ketamine. Germany, Göttingen: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
14. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):357-67.
15. Miller AC, Jamin CT, Elamin EM. Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Aug;77(8):812-20.
16. Green SM, Roback MG, Krauss B, 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.
17. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1730-9.

18. Green SM, Roback MG, Kennedy RM. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):449-61.
19. Rowland LA, Astur RS, Jung RE. Selective Cognitive Impairments Associated with NMDA Receptor Blockade in Humans. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Feb30(3): 633–639.
20. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother.* 2006 Aug;60(7):341-8.
21. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology.* 2013 Feb 12;80(7):642-7.
22. Nicolodi M, Sicuteri F. Exploration of NMDA receptors in migraine: therapeutic and theoretic implications. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1995;15(5-6):181-9.
23. Webster LR, Walker MJ. Safety and efficacy of prolonged outpatient ketamine infusions for neuropathic pain. *Am J Ther.* 2006 Jul-Aug;13(4):300-5.
24. Rabben T, Oye I. Prolonged analgesic effect of ketamine in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 May;289(2):1060-6.
25. Amr YM. Multi-Day Low Dose Ketamine Infusion as Adjuvant to Oral Gabapentin in Spinal Cord Injury Related Chronic Pain: A Prospective, Randomized, Double Blind Trial, *Pain Physician,* 2010;13:245-49.
26. Lemming D, Sorensen J, Graven-Nielsen T, Nielsen LA, Gerdle B. The Responses to Pharmacological Challenges and Experimental Pain in Patients with Chronic Whiplash-Associated Pain, *The Clinical Journal of Pain,* 2005;21: 412-21.
27. Hasselmann HW. Ketamine as antidepressant? Current state and future perspectives. *Curr Neuropharmacol.* 2014 Jan;12(1):57-70.
28. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856–864.
29. Xu J, Lei H. Ketamine-an update on its clinical uses and abuses. *CNS Neurosc Ther.* 2014 Dec;20(12):1015-20.
30. Ungern-Sternberg BS, Regli A, Frei FJ, et al. A deeper level of ketamine anesthesia does not affect functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. *Pediatr Anesth.* 2007;17:1150-1155.
31. Green SM, Kuppermann N, Rothrock SG, et al. Predictors of adverse events with ketamine sedation in children. *Ann Emerg Med.* 2000;35:35-42.
32. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11.
33. Kim SH, Kim SI, Ok SY, Park SY, Kim MG, Lee SJ, et al. Opioid sparing effect of low dose ketamine in patients with intravenous patient-controlled analgesia using fentanyl after lumbar spinal fusion surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Jun;64(6):524-8.
34. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth.* 1996 Oct;77(4): 441-4.
35. Rot M, Collins KA, Murrough JW. Correspondence: Dose- and Exposure-Response to Ketamine in Depression. *Biol Psychiatry.* 2011 Aug 15;70(4).
36. Mitchell AC, Fallon MT. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain.* 2002 Jun;97(3):275-81.

37. Shanthanna H. Intravenous Therapies in the Management of Neuropathic Pain: A Review on the Use of Ketamine and Lidocaine in Chronic Pain Management [Internet]. 2012. Beschikbaar via: <http://www.intechopen.com/books/neuropathic-pain/intravenous-therapies-in-the-management-of-neuropathic-pain>
38. Giacomelli FS, Sarzi-Puttini P, Di Franco M, Atzeni M, Bazzichi L. Fibromyalgia: a critical digest of recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6 Suppl 79):S153-7.
39. Staud R, Vierck C, Cannon R. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 91:165-175, 2001.
40. Wolfe F, Walitt, Katz S, Hauser W. Symptoms, the Nature of Fibromyalgia, and Diagnostic and Statistical Manual 5 (DSM-5) Defined Mental Illness in Patients with Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia. *PLoS One*. 2014 Feb 14;9(2).
41. Sörensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia, are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs, *J Rheumatol*, 1997 Aug;24(8):1615-21.
42. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):955-62.
43. Noppers I, Niesters M, Swartjes M. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2011 Oct;15(9):942-9.
44. Kaye AD, Banister RE, Fox CJ, Ibrahim IN, Nossaman BD (2000) Analysis of ketamine responses in the pulmonary vascular bed of the cat. *Crit Care Med* 28:1077–1082
45. Wood P. A reconsideration of the relevance of systemic low-dose ketamine to the pathophysiology of fibromyalgia. *J Pain*. 2006 Sep;7(9):611-4
46. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2495-505.
47. Noppers I, Niesters M, Aarts L. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Oct;11(14):2417-29.
48. Adams HA. Mechanisms of action of ketamine. *Anaesthesiol Reanim*. 1998;23(3):60-3.
40. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2495-505.
49. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 May;7(5):426-37.
50. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7:1–29
51. Niesters M, Hoitsma E, Sarton E. Offset analgesia in neuropathic pain patients and effect of treatment with morphine and ketamine. *Anesthesiology*. 2011 Nov;115(5):1063-71.
52. Pałucha-Poniewiera A, Wierońska JM, Brański P, Burnat G, Chruścicka B, Pilc A et al. Is the mGlu5 receptor a possible target for new antidepressant drugs?. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1506-11.
53. Browne CA, Lucki I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Front Pharmacol*. 2013 Dec 27;4:161.

54. Gálvez V, O'Keefe E, Cotiga L, Leyden J, Harper S, Glue P et al. Long-lasting effects of a single subcutaneous dose of ketamine for treating melancholic depression: a case report. *Biol Psychiatry*. 2014 Aug 1;76(3)
55. Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, Cryan JF, Dinan TG. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:24-35.
56. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61705- 713
57. Cryan JF, O'Leary OF. A glutamate pathway to faster-acting antidepressants? *Science* 2010;329:913–914.
58. Kalejaiye O, Taylor RE, Tizabi Y. Alcohol-induced depression and associated changes in hippocampal BDNF is attenuated by nicotine. *FASEB J* 2013;27:5.
59. Waelbers T, Polis I, Vermeire S. 5-HT_{2A} receptors in the feline brain: 123I-5-I-R91150 kinetics and the influence of ketamine measured with micro-SPECT. *J Nucl Med* 2013;54:1428–1433.
60. Berman R, Capiello A, Anand A. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351-4.
61. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014. *J. biopsych*. 2014.03.026.
62. Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ. A single infusion of ketamine improves depression scores in patients with anxious bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2014 Nov 14.
63. Yamanaka H, Yokoyama C, Mizuma H, Kurai S, Finnema SJ, Halldin C et al. A possible mechanism of the nucleus accumbens and ventral pallidum 5-HT_{1B} receptors underlying the antidepressant action of ketamine: a PET study with macaques. *Transl Psychiatry*. 2014 Jan 7;4:e342.
64. Hjerrild S, Bjerre J, Pedersen RH Ketamine for treatment of acute depression. *Ugeskr Laeger*. 2013 Sep 9;175(37):2090-3
65. Sawynok J. Topical and peripheral ketamine as an analgesic. *Anesth Analg*. 2014 Jul;119(1):170-8.
66. Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog*. 1992;39(3):61-8.
67. Yiu-Cheung C. Acute and chronic toxicity pattern in ketamine abusers in Hong Kong. *J Med Toxicol*. 2012 Sep;8(3):267-70.
68. Abanades S, Peiró AM, Farré M. Club drugs: old medicines as new party drugs. *Med Clin (Barc)*. 2004 Sep 11;123(8):305-11.
69. Chan K, Lee T, Siu A. Effects of chronic ketamine use on frontal and medial temporal cognition. *Addict Behav*. 2013 May;38(5):2128-32.
70. Curran HV, Monaghan L. In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of frequent and infrequent ketamine users. *Addiction*. 2001 May;96(5):749-60.
71. Morgan C, Muetzelfeldt L, Curran H. Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: a comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. *Addiction* 2009 Jan;104(1):77-87.
72. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996 Sep;67(1):69-77.

73. Honey GD, O'Loughlin C, Turner DC. The effects of a subpsychotic dose of ketamine on recognition and source memory for agency: implications for pharmacological modeling of core symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 413–23
74. Cosgrove J, Newell TG. Recovery of neuropsychological functions during reduction in use of phencyclidine. *J Clin Psychol*. 1991 Jan;47(1):159-69.
75. Timm C, Linstedt U, Weiss T. Sympathomimetic effects of low-dose S(+)-ketamine. Effect of propofol dosage. *Anaesthesist*. 2008 Apr;57(4):338-46.
76. Mercadante S, Arcuri, E, Tirelli, W. A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study, *J Pain Symptom Manage*, 2000 Oct, 20(4):246-52.
77. Noppers IM, Niesters M, Aarts LP. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. *Pain*. 2011 Sep;152(9):2173-8.
78. Connors NJ, Grino A, Tunik MG. Chronic hematuria and abdominal pain. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Mar;52(3):231-2.
79. Chen WH, Guan ZC. Ketamine-associated urinary tract damage. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2011 Aug 18;43(4):636-9.
80. Lai Y, Wu S, Ni L, Ketamine-associated urinary tract dysfunction: an underrecognized clinical entity. *Urol Int*. 2012;89(1):93-6.
81. Tsai JH, Tsai KB, Jang MY. Ulcerative cystitis associated with ketamine. *Am J Addict*. 2008 Sep-Oct;17(5):453.
82. Wood D, Cottrell A, Baker SC, Southgate J, Harris M, Fulford S et al. Recreational ketamine: from pleasure to pain. *BJU Int*. 2011 Jun;107(12):1881-4.
83. Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract*. 2011 Jan;65(1):27-30.
84. Lui KL, Lee WK, Li MK. Ketamine-induced cholangiopathy. *Hong Kong Med J*. 2014 Feb;20(1):78.
85. Chen CL, Cha TL, Wu ST. Renal infarction secondary to ketamine abuse. *Am J Emerg Med*. 2013 Jul;31(7):1153.
86. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Apr;48(4):498-506.
87. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-d- aspartate receptor activation. *Neurosurgery* 1995;37:1080–7.
88. Bromley LM, Das RK, Rossell SL. Acute and chronic effects of ketamine on semantic priming: modeling schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:124–33.
89. Blagrove M, Morgan CJ, Curran HV, Bromley L, Brandner B. The incidence of unpleasant dreams after sub-anaesthetic ketamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Mar;203(1):109-20.
90. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS, et al. (1998): Measurement of dissociative states with the clinician-administered dissociative states scale (CADSS). *J Trauma Stress* 11: 125–136.
91. Amit A, Charney DS, Oren DA. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(3):270-276.
92. Arvanov R, Wang Y. Clozapine, but not haloperidol, prevents the functional hyperactivity of N-methyl-D-aspartate receptors in rat cortical neurons induced by subchronic administration of phencyclidine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 May;289(2):1000-6.

93. Rowland LM. Subanesthetic ketamine: how it alters physiology and behavior in humans. *Aviat Space Environ Med.* 2005 Jul;76(7 Suppl):C52-8.
94. Olney JW1, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science.* 1991 Dec 6;254(5037):1515-8.
95. 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 Apr;104(4):401-6.
96. Green SM, Coté CJ. Ketamine and neurotoxicity: clinical perspectives and implications for emergency medicine. *Ann Emerg Med.* 2009 Aug;54(2):181-90.
97. Vranken JH, Troost D, de Haan P. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine. *Anesthesiology.* 2006 Oct;105(4):813-8.
98. Olney JW1, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science.* 1989 Jun 16;244(4910):1360-2.
99. Keilhoff G, Bernstein HG, Becker A, Grecksch G, Wolf G. Increased neurogenesis in a rat ketamine model of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004 Sep 1;56(5):317-22.
100. Bergman SA. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 1999; 46(1):10-20.
101. Zarate CA, Singh J, Quiroz J. A double-blind placebo-controlled study of memantine in major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:153-15
102. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry.* 2013 Aug 15;74(4):250-6.
103. van het Rot M, Collins KA, Murrough JW, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:139–145.
104. Blunnie WP, Zacharias M, Dundee JW, Doggart JR, Moore J, McIlroy PDA. Liver enzymes with continuous intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1981;36:152–6.
105. 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;5:263–5.
106. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med.* 2008 Nov;26(9):985-1028.
107. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D et al. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med.* 2009 Aug;54(2):171-80.
108. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury. *Anesth Analg.* 2005 Aug;101(2):524-34.
109. Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog.* 1992;39(3):61-8.
110. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison. *Pain.* 1996 Feb;64(2):283-91.

111. Xiao WH, Bennett GJ. Magnesium suppresses neuropathic pain responses in rats via a spinal site of action. *Brain Res*, 666 (1994), pp. 168–172.
112. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache*, 36 (1996), pp. 154–160.
113. Cohen SP, Kapoor SG, Rathmell JP. Intravenous infusion tests have limited utility for selecting long-term drug therapy in patients with chronic pain: a systematic review. *Anesthesiology*. 2009 Aug;111(2):416-31.
114. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T. Measures of adult pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52.
115. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
116. Castro MM, Quarantini L, Batista-Neves S. Validity of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006 Oct;56(5):470-7.
117. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002 Feb;52(2):69-77.
118. Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Borgbjerg FM. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *European J Pharmacology* 1997;333:99–104.
119. Patil S, Animescu M. Efficacy of outpatient ketamine infusions in refractory chronic pain syndromes: a 5-year retrospective analysis. *Pain Medicine* 2012; 13: 263–269.
120. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DFJ. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5).
121. Schwartzman R, Alexander G, Grothusen J. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009 Dec 15;147.
122. Goldenberg DL. Further insights in the pain /depression dyad. *Int J Clin Pract*. 2009 May;63(5):678-9.
123. Veltri A, Scarpellini P, Piccinni A. Methodological approach to depressive symptoms in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6 Suppl 74):136-42.
124. Chopra K, Arora V. An intricate relationship between pain and depression: clinical correlates, coactivation factors and therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 Feb;18(2):159-76.
125. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EASao Paulo Med J. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. 2004 Nov 4;122(6):252-8. Epub 2005 Feb 2.
126. Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. *J Clin Psychiatry*. 2014 Sep;75(91)
127. Thakurta RG, Ray P, Kanji D, Das R, Bisui B, Singh OP. Rapid antidepressant response with ketamine: Is it the solution to resistant depression? *Indian J Psychol Med* 2012;34:56–60.
128. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van Dasselaar NT, van der Vegt MH. Iontophoretic administration of S(+)-ketamine in patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):224-31.
129. Klepstad P, Borchgrevink PC. Four years' treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Mar;41(3):422-6.

130. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H. The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Aug;47(7):868-77.
131. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain*. 2001 Mar;91(1-2):177-87.
132. Honey RA, Turner DC, Honey GD, Sharar SR, Kumaran D, Pomarol-Clotet E. Subdissociative dose ketamine produces a deficit in manipulation but not maintenance of the contents of working memory. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Nov;28(11):2037-44.
133. Chen CH, Lee MH, Chen YC, Lin MF. Ketamine-snorting associated cystitis. *J Formos Med Assoc*. 2011 Dec;110(12):787-91.
134. Carr DB, Goudas LC, Denman WT. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2004 Mar;108(1-2):17-27.
135. Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag*. 2013 Sep-Oct;9(5):379-88
136. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Mar;51(3):199-214.
137. McQueen A, Wright RO, Kido MM, Kaye E, Krauss B. Procedural sedation and analgesia outcomes in children after discharge from the emergency department:ketamine versus fentanyl/midazolam. *Ann Emerg Med*. 2009 Aug;54(2):191-97.
138. Connolly SB, Prager JP, R Norman H. A Systematic Review of Ketamine for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med*. 2015 Jan;13(2)3-9.
139. Oga K, Kojima T, Matsuura M, Nagashima M, Kato J, Saeki S. Effects of low-dose ketamine on neuropathic pain: An electroencephalogram-electrooculogram/behavioral study.*Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Aug;56(4):355-63.
140. Lemming D, Sorensen J, Graven-Nielsen T, Lauber R, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. Managing chronic whiplash associated pain with a combination of low-dose opioid (remifentanil) and NMDA-antagonist (ketamine), *Eur J Pain*, 2007 Oct, 11(7):719-32.

7. Bijlagen

7.1 Bijlage 1: SF-36

Uw Gezondheid en Welzijn

Deze vragenlijst gaat over uw kijk op uw gezondheid. Met behulp van deze gegevens kan worden bijgehouden hoe u zich voelt en hoe goed u in staat bent uw dagelijkse bezigheden uit te voeren. *Dank u voor het invullen van deze vragenlijst!*

Beantwoord elk van de volgende vragen door een in het hokje te plaatsen dat het meest overeenkomt met uw antwoord.

1. Hoe zou u over het algemeen uw gezondheid noemen?

Uitstekend	Zeer goed	Goed	Matig	Slecht
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Hoe beoordeelt u uw algemene gezondheidstoestand nu, in vergelijking met een jaar geleden?

Nu veel beter dan een jaar geleden	Nu wat beter dan een jaar geleden	Nu ongeveer hetzelfde als een jaar geleden	Nu wat slechter dan een jaar geleden	Nu veel slechter dan een jaar geleden
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. De volgende vragen hebben betrekking op bezigheden die u misschien doet op een doorsnee dag. Wordt u op dit moment bij deze bezigheden beperkt door uw gezondheid? Zo ja, in welke mate?

Ja, ernstig beperkt	Ja, een beetje beperkt	Nee, helemaal niet beperkt
▼	▼	▼

- a Forse inspanning, zoals hardlopen, tillen van zware voorwerpen, een veeleisende sport beoefenen ₁ ₂ ₃
- b Matige inspanning, zoals een tafel verplaatsen, stofzuigen, zwemmen of fietsen ₁ ₂ ₃
- c Boodschappen optillen of dragen ₁ ₂ ₃
- d Een paar verdiepingen opgaan ₁ ₂ ₃
- e Eén verdieping opgaan ₁ ₂ ₃
- f Zich vooroverbuigen, knielen of hurken ₁ ₂ ₃
- g Meer dan een kilometer wandelen ₁ ₂ ₃
- h Een paar honderd meter wandelen ₁ ₂ ₃
- i Ongeveer honderd meter wandelen ₁ ₂ ₃
- j U wassen of aankleden ₁ ₂ ₃

4. Hoe vaak heeft u tijdens de afgelopen 4 weken tengevolge van uw lichamelijke gezondheid de volgende problemen bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden gehad?

Altijd	Meestal	Soms	Zelden	Nooit
▼	▼	▼	▼	▼

- a U besteedde minder tijd aan werk of andere bezigheden..... ₁..... ₂..... ₃..... ₄..... ₅
- b U heeft minder bereikt dan u zou willen..... ₁..... ₂..... ₃..... ₄..... ₅
- c U was beperkt in het soort werk of andere bezigheden ₁..... ₂..... ₃..... ₄..... ₅
- d U had moeite om uw werk of andere bezigheden uit te voeren (het kostte u bv. extra inspanning)..... ₁..... ₂..... ₃..... ₄..... ₅

5. Hoe vaak heeft u tengevolge van emotionele problemen (zoals depressieve of angstige gevoelens) tijdens de afgelopen 4 weken de volgende problemen ondervonden bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden?

Altijd	Meestal	Soms	Zelden	Nooit
▼	▼	▼	▼	▼

- a U besteedde minder tijd aan werk of andere bezigheden ₁..... ₂..... ₃..... ₄..... ₅
- b U heeft minder bereikt dan u zou willen ₁..... ₂..... ₃..... ₄..... ₅
- c U deed uw werk of andere bezigheden niet zo zorgvuldig als gewoonlijk ₁..... ₂..... ₃..... ₄..... ₅

6. In welke mate hebben uw lichamelijke gezondheid of emotionele problemen u gedurende de afgelopen 4 weken gehinderd in uw normale omgang met familie, vrienden of buren, of bij activiteiten in groepsverband?

Helemaal niet	Enigszins	Nogal	Veel	Heel erg veel
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

7. Hoeveel lichamelijke pijn heeft u de afgelopen 4 weken gehad?

Geen	Heel licht	Licht	Nogal	Ernstig	Heel ernstig
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

8. In welke mate bent u de afgelopen 4 weken door pijn gehinderd in uw normale werk (zowel werk buitenshuis als huishoudelijk werk)?

Helemaal niet	Een klein beetje	Nogal	Veel	Heel erg veel
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

9. Deze vragen gaan over hoe u zich voelt en hoe het met u ging de afgelopen 4 weken. Zou u bij elke vraag dat antwoord geven dat het best benadert hoe u zich voelde. Hoe vaak gedurende de afgelopen 4 weken-

	Altijd	Meestal	Soms	Zelden	Nooit
	▼	▼	▼	▼	▼
a Voelde u zich levenslustig?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
b Was u erg zenuwachtig?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
c Zat u zodanig in de put dat niets u kon opvrolijken?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
d Voelde u zich rustig en ontspannen?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
e Had u veel energie?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
f Voelde u zich somber en neerslachtig?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
g Voelde u zich uitgeput?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
h Heeft u zich gelukkig gevoeld?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
i Voelde u zich moe?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

10. Hoe vaak hebben uw lichamelijke gezondheid of emotionele problemen u gedurende de afgelopen 4 weken gehinderd bij uw sociale activiteiten (zoals vrienden of familie bezoeken, enz.)?

Altijd	Meestal	Soms	Zelden	Nooit
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

11. Hoe **JUIST** of **ONJUIST** is elk van de volgende uitspraken voor u?

	Volko- men juist	Groten- deels juist	Weet ik niet	Groten- deels onjuist	Volko- men onjuist
	▼	▼	▼	▼	▼
a Ik lijk wat gemakkelijker ziek te worden dan andere mensen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Ik ben even gezond als andere mensen die ik ken.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Ik verwacht dat mijn gezondheid achteruit zal gaan	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mijn gezondheid is uitstekend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

DANK U WEL VOOR HET BEANTWOORDEN VAN DEZE VRAGEN!

7.2 Bijlage 2: PDI

Naam:

Geb.datum:

Datum:

Pain Disability Index

Pollard 1984

Geautoriseerde vertaling Pijn Kennis Centrum, academisch ziekenhuis Maastricht 1999

De onderstaande vragen zijn gemaakt om de invloed van uw pijnklachten op uw leven te meten. We willen graag weten in welke mate de pijn u beperkt in het uitvoeren van allerlei dagelijkse activiteiten, die u normaliter zou willen doen. Beantwoord elke vraag door de gemiddelde invloed van de pijn op de activiteit in te vullen. Dus niet als de pijn het hevigste is of juist het minste.

Voor elke vraag moet u het cijfer omcirkelen wat voor de mate van beperking of hinder bij het uitvoeren van deze activiteit het beste weergeeft. Een score van 0 betekent dat u helemaal geen beperkingen of hinder bij het uitvoeren ervaart, en een score van 10 betekent dat het onmogelijk is om de activiteit uit te voeren.

1. Familiere en huishoudelijke verantwoordelijkheden

Deze categorie houdt activiteiten in die te maken hebben met huishoudelijke werkzaamheden in en rond het huis (b.v. tuinieren e.d.) en verplichtingen ten aanzien van andere familieleden (b.v. kinderen naar school brengen e.d.).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

geen beperkingen

volledig beperkt

2. Recreatie

Deze categorie omvat activiteiten zoals hobby's, sport en andere vrije tijdsbestedingen.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

geen beperkingen

volledig beperkt

3. Sociale activiteiten

Deze categorie heeft te maken met samen met vrienden en/of familie uit te voeren activiteiten, zoals feestjes, theater of concertbezoek, uit eten gaan en andere sociale gelegenheden.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

geen beperkingen

volledig beperkt

4. Beroep

Deze categorie omvat activiteiten die geheel of gedeeltelijk te maken hebben met uw beroep. Ook niet-betaald werk, zoals huishouden of vrijwilligers werk, hoort hierbij.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

geen beperkingen

volledig beperkt

Naam:

Geb.datum:

Datum:

5. Sexuele activiteiten

Deze categorie vraagt naar de invloed op de frequentie en de kwaliteit van uw sexleven.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

geen beperkingen

volledig beperkt

6. Zelfverzorging

Deze categorie omvat activiteiten op het gebied van persoonlijke verzorging en onafhankelijke kunnen uitvoeren van allerlei dagelijkse activiteiten (b.v. douchen, aankleden, autorijden)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

geen beperkingen

volledig beperkt

7. Basale levensbehoeftes

Deze categorie omvat activiteiten die de vitale levensfuncties omvatten, zoals eten, slapen en ademen.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

geen beperkingen

volledig beperkt

7.3 Bijlage 3: HADS

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Naam: _____ Leeftijd: _____
Geslacht: _____ Datum: _____

Het is bekend dat emoties bij de meeste ziektes een belangrijke rol kunnen spelen. Deze vragenlijst dient als hulpmiddel om te weten te komen hoe u zich voelt. Lees iedere vraag en onderstreep het antwoord dat het beste weergeeft hoe u zich **gedurende de laatste week** gevoeld heeft.

Denk niet te lang na over uw antwoord. Uw eerste reactie op elke vraag is waarschijnlijk betrouwbaarder dan een lang doordacht antwoord.

1. Ik voel me gespannen:

Meestal
Vaak
Af en toe, soms
Helemaal niet

2. Ik geniet nog steeds van de dingen waar ik vroeger van genoot:

Zeker zo veel
Niet zo veel als vroeger
Weinig
Haast helemaal niet

3. Ik krijg een soort angstgevoel alsof er elk moment iets vreselijks zal gebeuren:

Heel zeker en vrij erg
Ja, maar niet zo erg
Een beetje, maar ik maak me er geen zorgen over
Helemaal niet

4. Ik kan lachen en de dingen van de vrolijke kant zien:

Net zoveel als vroeger
Niet zo goed als vroeger
Beslist niet zoveel als vroeger
Helemaal niet

5. Ik maak me vaak ongerust:

Heel erg vaak
Vaak
Af en toe maar niet te vaak
Alleen soms

6. Ik voel me opgewekt:

Helemaal niet
Niet vaak
Soms
Meestal

7. Ik kan rustig zitten en me ontspannen:

Zeker
Meestal
Niet vaak
Helemaal niet

8. Ik voel me alsof alles moeizamer gaat:

Bijna altijd
Heel vaak
Soms
Helemaal niet

9. Ik krijg een soort benauwd, gespannen gevoel in mijn maag:

Helemaal niet
Soms
Vrij vaak
Heel vaak

10. Ik heb geen interesse meer in mijn uiterlijk:

Zeker
Niet meer zoveel als ik zou moeten
Waarschijnlijk niet zoveel
Evenveel interesse als vroeger

11. Ik voel me rusteloos en voel dat ik iets te doen moet hebben:

Heel erg
Tamelijk veel
Niet erg veel
Helemaal niet

12. Ik verheug me van tevoren al op dingen:

Net zoveel als vroeger
Een beetje minder dan vroeger
Zeker minder dan vroeger
Bijna nooit

13. Ik krijg plotseling gevoelens van panische angst:

Zeer vaak
Tamelijk vaak
Niet erg vaak
Helemaal niet

14. Ik kan van een goed boek genieten, of van een radio- of televisieprogramma:

Vaak
Soms
Niet vaak
Heel zelden

Wilt u controleren of u alle vragen beantwoord heeft?

BEDANKT.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Ontwikkeld door Snaith & Zigmond (1994)

De hier afgedrukte HADS is een experimentele Nederlandstalige versie en mag alleen ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt:

Spinhoven, Ph., Ormel, J., Sloekers, P.P.A., Kempen, G.J.M., Speckens, A.E.M & Van Hemert, A.M. (1997). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychological Medicine*, 27, 363-370.

De officiële Engelstalige versie (en vertalingen) kunnen worden besteld via:
nferNelson, Unit 28, Bramble Road, Techno Trading Centre, Swindon, Wiltshire, SN2 8EZ, U.K.
(<http://www.nfer-nelson.co.uk>).

7.4 Bijlage 4: dagboek

Dagboek – Vul aub onderstaande vragen in

Page 1 of 3

Dagboek

0% 100%

Vul aub onderstaande vragen in

*

	0 geen pijn	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Hoeveel pijn heeft u op dit moment?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Hoeveel pijn had u vandaag, gemiddeld genomen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Welk cijfer zou u toekennen aan de pijn die u vandaag het meest ervaren heeft?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	-5 zeer slecht	-4	-3	-2	-1	0 neutraal	1	2	3	4
4. Hoe was uw nachtrust?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*

	0 niet vermoeid	1	2	3	4	5	6	7	8	9 de verr
5. Hoe vermoeid was u vandaag, gemiddeld genomen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*

	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
	veel minder dan gepland					wat ik wou				
7. Hoeveel van wat u voor vandaag gepland had, heeft u uitgevoerd?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	helemaal niet									
8. In welke mate was u vandaag vergeetachtig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. In welke mate was u vandaag snel afgeleid?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. In welke mate kon u vandaag helder nadenken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. In welke mate heeft u vandaag last gehad van misselijkheid?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. In welke mate heeft u vandaag last gehad van braken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. In welke mate heeft u vandaag last gehad van hoofdpijn?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. In welke mate heeft u vandaag last gehad van duizeligheid?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. In welke mate heeft u vandaag last gehad van hallucinaties?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* 16. Heeft u vandaag meer pijnstillers genomen dan wat uw vast medicatieschema voorschrijft?

Ja Nee

* 17. In welke mate bent u het eens met volgende uitspraken? Vandaag heb ik me ... gevoeld.

n

Bang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enthousiast	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geïrriteerd	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gelukkig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kwaad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Machteloos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ontspannen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sterk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Triest	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trots	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zenuwachtig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Versturen

Pijnkliniek Universitair Ziekenhuis Gent
i.s.m. Vakgroep Experimenteel-Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Gent

7.5 Bijlage 5: effect en bijwerkingen van ketamine bij chronische pijnpatiënten

Tabel 24: Effect en bijwerkingen van ketamine bij chronische pijnpatiënten

Auteur	Pathologie	Design	Methodologie	Infusieduur en frequentie	Pt pop.	Outcome	Bijwerkingen
Sorensen (1997) (41)	Fibromyalgie	RCT DB PLC Cross over	Ketamine 0,3mg/kg, morfine 0,3mg/kg, lidocaine 5mg/kg, placebo	1 infusie gedurende 10 minuten	N=18	13 responders op ketamine, 7 van hen hadden een effect van 1-5 dagen.	Niet gedocumenteerd
Graven-Nielsen (2000)(11)		RCT DB PLC Cross over	Ketamine 0.3 mg/kg, placebo	2 infusies van 30 minuten met een week tussen (wash – out)	N=17	15 responders op ketamine tot 60 minuten na infusie	Niet gedocumenteerd
Kvanström (2004) (86)		RCT DB PLC Cross over	Ketamine 0,4 mg/kg, lidocaine 2,5 mg/kg vs placebo	2 infusies gedurende 40 min	N=10	5 van de 10 patiënten hadden een daling van >50% van de VAS-score tot 2u na infusie, geen verdere meting	9pt: slaperigheid, duizeligheid en visusstoornissen
Eide (1995) (87)		RCT DB PLC	Ketamine (na een bolus van 0,6 mg/kg een continu infuus van 6 microgram/kg/min), alfentanil en placebo	1 infusie gedurende 20 min	N=9	Significante daling van de VAS score t.ov. placebo	2pt: nausea 3pt: vermoeidheid 5pt: duizeligheid 4pt: visusstoornissen 2pt: auditieve stoornissen 3pt: gevoelens van onwerkelijkheid
Kvarnstrom (2003) (130)	Post traumatische neuro-pathische pijn	RCT DB PLC Cross over	Ketamine 0.4 mg/kg, lidocaine 2.5 mg/kg, placebo	2 infusies gedurende 40 min (1 week tussen)	N=12	55% reductie van de VAS-score 7/12 pt: >50% reductie VAS tot 2u na infusie, geen verdere meting	12pt: slaperigheid 9pt: duizeligheid 8pt: out of body experience 5pt auditieve stoornissen 6pt: visuele stoornissen 4pt: nausea 10pt: paresthesieën

Leung (2001) (131)		RCT DB PLC	Ketamine, alfentanil, placebo	Infusie tot een plasmaconcentratie van 50,100 en 150 ng/ml is bereikt	N=12	Geen significante verbetering van VAS-score van spontane pijn, wel een dosisafhankelijke daling van hyperesthesie.	3pt: sedatie 4pt: duizeligheid
Gottrup (2006) (87)		RCT DB PLC Cross over	Ketamine (0.24 mg/kg), lidocaine (5 mg/kg), placebo	1 infusie gedurende 7min	N=20	Geen effect op allodynie, wel op de spontane en geëvokeerde pijn (30% daling van de VAS-score)	5pt: vermoeidheid 4pt: duizeligheid 4pt: paresthesieën 3pt: droge mond 1 drop out wegen agressief gedrag en hallucinaties
Connolly (2015) (138)	CRPS	Review (262 artikels)				Zwakke evidentie voor het gebruik van ketamine bij patiënten met CRPS	
Eichenberg (2008) (7)	Fantoompijn	RCT DB PLC Cross over	Ketamine (0,4 mg/kg), calcitonine 200 IE, placebo	1 infusie gedurende 1 uur	N=20	Bij 60% van de ketamine groep een daling van >50% van de VAS. Significant resultaat tot 48u na infusie	5 pt: bewusteloos, visuele en auditieve 4pt: nausea en visuele hallucinaties 9pt: duizelig 1pt: bewusteloos
Nikolajsen (1996) (72)		RCT DB PLC	Ketamine (na een bolus van 0.1 mg/kg, 7 mcg/kg/min), placebo	2 infusie gedurende 45 min (1u tussen)	N=11	Bij alle pt: verbetering van de McGill Pain Questionnaire en VAS score.	6pt: duizeligheid 3pt: ongemak
Felsby (1996) (110)	Chronische neuropathische pijn	RCT DB PLC	Ketamine (na een bolus van 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg/min), magnesium (0.16mmol/kg), placebo	1 infusie van 1 uur	N=10	Significante daling VAS score voor allodynie	7pt: angst 2pt: sedatie
Oga (2002) (139)		RCT SB PLC	3 bolus injecties ketamine (5mg) met 5 min interval, placebo	3 bolus injecties	N=10	Significante verbetering van de NRS schaal (van 10 naar 3,75)	Motorische retardatie, emotionele terugtrekking, beperkt affect
Lemming 2005(26)	Whiplash associated disorder	RCT DB PLC	Morfine (0.3 mg/kg), lidocaine (5 mg/kg),	1 infusie van 30 min	N=30	13 ketamineresponders (daling VAS >50%) tot 120 min na infusie (geen verdere meting)	Niet gedocumenteerd

		Cross over	ketamine (0.3 mg/kg), placebo				
Lemming 2007 (140)		RCT DB PLC Cross over	Ketamine (plasma concentratie 100 ng/ml), remifentanyl (plasma concentratie van 1 ng/ml), combinatie, placebo	1 infusie van 20 min	N=20	13 ketamineresponders (daling VAS >50%)	15 pt: sedatie 2pt: uitgesproken 1pt: hallucinaties 1pt: nausea

7.6 Bijlage 6: duur van effect van ketamine bij chronische pijnpatiënten

Tabel 25: Duur van effect van ketamine bij chronische pijnpatiënten

Auteur	Pt populatie	Design	Methodologie	Outcome	Bijwerkingen
1. Noppers (2011) (43)	FM N=24	RCT DB PLC	Ketamine 0.5 mg/kg, actief placebo (midazolam) 1 infusie gedurende 30 min	Van de 12 patiënten die ketamine kregen, repondeerden: - na 15min: 8 pt - na 180min: 6 pt (NS) - na 1 week: 2 pt (NS). Conclusie: er kan geen effect meer van ketamine worden aangetoond, indien het uitgewassen is uit het bloed (geen lange termijnseffect).	Milde tot matige psychedelische bijwerkingen (Bowdle vragenlijst)
2. Patil (2012) (119)	Chronische pijn (divers) N=29	Retro-spectief	Ketamine 0,5mg/kg gedurende 30 minuten, infusie om de 3 à 4 weken	Effect van ketamine hield aan bij - 27%: enkele uren - 21%: 1 à 2 dagen - 38%: meer dan 3 weken	Milde bijwerkingen: hypertensie, sedation. Zelden hallucinaties of confusie
3. Sigtermans et al. (2009) (3)	CRPS 1 N=48	RCT DB Cross over	Ketamine 100 uur durende infusie, 30mg/u/70kg	Significante pijnreductie t.o.v. placebo tot 12 weken na infusie. Pijnscore minimaal na 1 week met graduele stijging op verloop van tijd. Geen verbetering van functionaliteit.	71%: nausea 48%: braken 76%: psychomimetische bijwerkingen 43% hoofdpijn Geen effect op bloeddruk of leverwaarden
4. Schwartzman et al. (2009) (121)	CRPS N=19	RCT DB PLC	Ketamine 0.35 mg/kg/u, gedurende 4u, dagelijks gedurende 10 dagen	Significante pijnreductie t.o.v. placebo tot 12 weken na infusie.	4/9 pt uit de ketamine groep: hoofdpijn, nausea, vermoeidheid, dysforie Geen hallucinaties, agitatie, verminderd zicht,...
5. Rabben ((1998) (24)	Trigeminale neuropathische pijn N=26	RCT DB Cross over	Ketamine IM 0,4mg/kg en midazolam, pethidine 1,0 mg/kg	- langdurige pijnvermindering 6-24u: 8/26 pt - kortdurende pijnvermindering 1-2u: 9/26 pt - geen pijnvermindering: 9/26 pt	Van de 26 pt: - 2pt: nausea - 18pt: duizeligheid - 18pt: sedatie - 16pt: verminderd zicht - 4pt: gehoorproblemen - 16pt: xerostomie - 25pt: ongeremdheid - 6pt: hallucinaties Allen duurden <1u

6. Sorensen (1997) (41)	Fibro- myalgie N=18	RCT DB PLC Cross over	Ketamine 0,3mg/kg, morphine 0,3mg/kg, lidocaine 5mg/kg, placebo 4 infusies	13/18 responders op ketamine, 7/13 hadden een effect van 1-5 dagen.	Niet gedocumenteerd
7. Amr (2010) (25)	Centraal neuro- pathische pijn (ruggenmerg trauma) N=40	RCT DB PLC	Groep 1: ketamine 80mg gedurende 5u en 300 mg gabapentine gedurende 5dagen Groep 2: placebo en 300 mg gabapentine	Significante daling van de VAS tot 2 weken na infusie t.o.v. placebo. Effect ketamine > gabapentine.	3pt: kortdurende delusies 2pt: gedurende infusie een verhoging van de hartslag van 15%

7.7 Bijlage 7: effect van ketamine bij depressieve patiënten

Tabel 26 Effect van ketamine bij depressieve patiënten

Thakurta et al. (2012) (127)	RCT Open label N=22	Therapie resistente depressie	Eenmalige infusie 0,5mg/kg gedurende 40 min	14 dagen opvolging, significante verbetering HDRS tot dag 3 3pt: verbetering tot d7 1pt: >2weken
aan het Rot et al. (2010) (103)	RCT N=9 Inclusiecriteria: >50% verbetering depressieve symptomen na eenmalige infusie binnen 24u	Therapie resistente depressie	Dagelijkse infusie, 3dagen/week X2 weken (6 infusies) 0,5mg/kg	Duur remissie na laatste infusie (MADRS < 9) 1pt: <1week 3pt: <2weken 2pt: <3weken 3pt: >4weken
Berman et al. (2000) (3)	RCT N=7	Majeure depressie	0,5mg/kg gedurende 40 min	3 dagen follow-up: 4pt >50% verbetering HDRS
Zarate et al. (2006) (61)	RCT Cross over N=18	Majeure depressie	0,5mg/kg gedurende 40 min	- 35% van de patiënten: >7 dagen significante verbetering HDRS - zeer brede effect size
Murrough et al. (2013) (102)	RCT N=24 Inclusiecriteria: >50% verbetering depressieve symptomen na eenmalige infusie binnen 24u	Therapie resistente depressie	Dagelijkse infusie, 3dagen/week X2 weken (6 infusies) 0,5mg/kg	Na 2u: MADRS>50% 71%. Gemiddelde duur tot herval (MARDS>9): 18 dagen.

7.8 Bijlage 8: verhoogde leverwaarden

Tabel 27 *Patiënten met verhoogde leverwaarden van de studie*

AST	AST na 1 jaar therapie	Verschil AST	ALT	ALT na 1 jaar therapie	Verschil ALT	GGT	GGT na 1 jaar therapie	AF	AF na 1 jaar therapie
19	29	10	10	46	36	16	10	71	54
20	30	10	18	20	2	35	38	57	69
16	27	11	11	26	15	10	19	49	63
21	32	11	14	28	14	18	26	46	58
26	38	12	26	28	2	76	32	49	39
43	55	12	38	40	2	48	50	55	57
26	40	14	27	41	14	64	139	.	46
28	43	15	43	47	4	132	23	141	117
14	43	29	9	29	20	10	9	73	72

7.9 Bijlage 9: toestemming voor gebruik van figuren

Re: dose- and exposure-response to ketamine in depression

Van: **Paul Glue** (paul.glue@otago.ac.nz)
Verzonden: zondag 5 oktober 2014 20:08:24
Aan: Emilie De Smedt (emilie.desmedt@ugent.be)

Hi sure please use this figure. Paul

Sent from my iPhone

On 6/10/2014, at 4:04 AM, "Emilie De Smedt" <emilie.desmedt@ugent.be> wrote:

Dear Mr. Glue,

I find the article 'dose- and exposure-response to ketamine in depression' and the correspondence about the article very interesting. I'm a medicine student and i'm writing a paper about the safety and efficacy of ketamine for chronic pain patients. Could I have the permission to use figure nr.1 for my paper?

Sincerely,

Emilie De Smedt
University of Ghent, Belgium

Rot M1, Collins KA, Murrrough JW. Correspondence: Dose- and Exposure-Response to Ketamine in Depression. Biol Psychiatry. 2011 Aug 15;70(4).

<Ketamine and depression.png>

Ketamine chronische pijn

Van: **hemilie.ds@hotmail.com** namens **Emilie De Smedt** (emilie.desmedt@ugent.be)
Verzonden: maandag 23 februari 2015 19:39:16
Aan: **a.dahan@lumc.nl** (a.dahan@lumc.nl)
 1 bijlage
Ketamine chronische pijn.docx (61,7 kB)

Geachte dr. Noppers, dr. Niesters,

Met veel interesse las ik uw artikels omtrent ketaminebehandeling bij chronische pijn. Ik schrijf mijn thesis over het effect bij langdurige behandeling van ketamine op pijn dagelijks functioneren, ik gebruik daarvoor de gegevens van de pijnkliniek UZ Gent. Graag zou ik twee figuren uit uw publicatie Noppers II, Niesters M, Aarts L. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. Expert Opin Pharmacother. 2010 Oct;11(14):2417-29 willen gebruiken (zie bijlage). Is dit toegestaan?

MVG

Emilie De Smedt
2de master geneeskunde
Ugent

Re: Ketamine chronische pijn

Van: **A.Dahan@lumc.nl**
Verzonden: maandag 23 februari 2015 19:46:00
Aan: **emilie.desmedt@ugent.be**

Zeker is prima. Gr Albert Dahan

PS zou u de thesis kunnen opsturen zodra deze af is?

Albert Dahan MD PhD | Professor of Anesthesiology | Leiden University Medical Center
POBox 9600 | 2300 RC Leiden | The Netherlands
E a.dahan@lumc.nl | P +31 71 526 2301

7.10 Bijlage 10: verklaring van vertrouwelijkheid en overdracht van recht



Verklaring van vertrouwelijkheid en overdracht van recht

Ik, ondergetekende, ingeschreven aan de UGent als *master/doctoraatstudent, aanvaard de volgende voorwaarden en bepalingen van deze verklaring in het kader van mijn onderzoek aan en/of voor de UGent (hierna 'mijn Onderzoek'):

In het kader van mijn Onderzoek, zal ik toegang krijgen tot (technische en andere) informatie van UGent en/of derde partijen, in geschreven, elektronische, mondelinge, visuele of eender welke andere vorm, met inbegrip van (maar niet beperkt tot) documenten, kennis, know-how, data, tekeningen, foto's, filmmateriaal, modellen, materialen en prototypes. Deze informatie wordt gezamenlijk met informatie voortkomend uit het Onderzoek beschouwd als "Vertrouwelijke Informatie".

Ik zal de Vertrouwelijke Informatie uitsluitend aanwenden voor het uitvoeren van het Onderzoek. Ik zal:

- de Vertrouwelijke Informatie voor geen enkel ander doel gebruiken;
- de Vertrouwelijke Informatie niet zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van UGent op directe of indirecte wijze publiek maken of aan derden bekendmaken.

Ik werd op de hoogte gebracht dat de UGent diverse onderzoeksovereenkomsten heeft aangegaan waardoor UGent ten aanzien van derden verplichtingen kan hebben met betrekking tot de resultaten die uit het onderzoek, voorwerp van voormelde overeenkomsten, voortkomen en met betrekking tot Vertrouwelijke Informatie die door voormelde derden aan de UGent werd bekendgemaakt.

Ik verklaar dat ik in de uitvoering van mijn Onderzoek gebruik zal maken van en/of beroep zal doen op middelen en/of uitrusting van UGent in de zin van artikel 6.2. van het Algemeen Onderzoeks- en Samenwerkingsreglement van de Associatie UGent (hierna 'Associatiereglement') en draag hierbij alle rechten op de resultaten, vindingen, concepten, ontdekkingen, software, tekeningen en modellen, databanken, topografieën van halfgeleiders, etc., voortkomend uit mijn Onderzoek (hierna 'Resultaten'), over aan de UGent.

Ik breng de UGent en meer bepaald Dr. Prof Devulder onverwijld op de hoogte van alle Resultaten.

Ik begrijp en aanvaard dat de UGent in uitvoering van het Associatiereglement en het Valorisatiereglement van 19 april 2002 (hierna 'Valorisatiereglement'), zal instaan voor de bescherming en de eventuele valorisatie van de Resultaten en dat ik beschouwd zal worden als een "onderzoeker" in de zin van artikel 1 van het Valorisatiereglement. Ik zal aan de UGent alle mogelijke en redelijke medewerking verlenen in het geval van en nodig voor de bescherming van de Resultaten en de valorisatie ervan. Ik draag al mijn mogelijke rechten in octrooien en octrooiaanvragen houdende Resultaten over aan UGent.

Verder zal ik nauwkeurige laboratorium notebook of andere documentatie bijhouden van mijn Onderzoek.

De verplichtingen welke ik door de ondertekening van deze verklaring aanga, gelden voor een periode van tien (10) jaar te rekenen vanaf de datum van ondertekening van deze verklaring. In geval er een betwisting zou ontstaan in het kader van deze verklaring zijn de rechtbanken van arrondissement Gent exclusief bevoegd.

Naam en voornaam: Emilie De Smedt
Geboorteplaats en –datum: Asse, 30 juli 1992
Adres: Lippenslaan 150
8300 Knokke Heist

Datum:

Handtekening:

Naam en voornaam: Laurens De Spiegeleer
Geboorteplaats en –datum: Jette, 8 januari 1993
Adres: Heiligekruiswegstraat 7
1730 Schepdaal

Datum:

Handtekening: