

Ketamine

Kernpunten

- Ketamine is een middel dat wordt gebruikt tegen pijn of als narcosemiddel in de (dier) geneeskunde. Daarnaast wordt het onderzocht en toegepast bij de behandeling van psychische aandoeningen, zoals therapieresistente depressie. Het wordt ook als geestverruimende drug of tripmiddel gebruikt.
- Uit meerdere bronnen blijkt dat het gebruik van ketamine de afgelopen jaren is toegenomen. Het gebruik als tripmiddel is relatief hoog onder jongvolwassenen die uitgaan, vergeleken met de algemene bevolking.
- Snuiven is de meest voorkomende manier van gebruik wanneer ketamine als tripmiddel wordt genomen. Het effect treedt dan na 5 tot 15 minuten op en houdt ongeveer een uur aan.
- Ketamine zorgt in lage doseringen voor een dromerige roes. Dit is het effect dat de meeste mensen die ketamine gebruiken zoeken. Bij hogere doseringen zijn er dissociatieve effecten, zoals het gevoel dat handen of voeten niet meer bij het lichaam horen. Soms kan er gevoelsmatig een scheiding plaatsvinden tussen lichaam en geest.
- Wanneer mensen een (te) hoge dosis ketamine nemen, kunnen ze een zogenoemde 'K-hole' ervaren. Ze kunnen dan niet bewegen en praten, lijken zich in een andere wereld te bevinden en omschrijven dat zij door een tunnel op weg zijn naar het licht. Sommigen hebben het gevoel (bijna) dood te gaan.
- In 2020 werd ketaminegebruik gemeld bij 71 (2%) van de 3.541 geregistreerde drugsincidenten. De eerder gerapporteerde stijging van het aandeel ketamine-intoxicaties tussen 2015 en 2019 zette zich daarmee niet door. Dat komt door het uitblijven van grootschalige evenementen na medio maart 2020.
- Ketamine-intoxicaties zijn vaak (meer dan de helft van de gevallen) mengintoxicaties, waarbij een of meer andere middelen zijn gebruikt. Meestal alcohol, GHB, cannabis, cocaïne en/of ecstasy. Combinatiegebruik geeft meer kans op ernstigere klachten.
- Ongewenste acute effecten van ketamine zijn onder andere misselijkheid, overgeven, angst en een verstoord evenwicht. Ook gaan de hartslag en de bloeddruk omhoog.
- Op de lange termijn kunnen er problemen aan de blaas en urinewegen ontstaan, soms gaan deze gepaard met heftige buikpijnaanvallen. Deze effecten treden meestal op bij langdurig gebruik, maar soms ook bij kort, minder frequent gebruik.
- Chronisch gebruik kan gepaard gaan met erectieproblemen en met verslechtering van bepaalde cognitieve functies (met name het geheugen).
- Een overdosering ketamine kan overlijden of coma tot gevolg hebben. Het verschil tussen een 'recreatieve' dosis en een toxische dosis is echter groot. Fatale overdoseringen waarbij alleen ketamine is gebruikt komen zelden voor, maar er zijn wel gevallen bekend.

Wat is ketamine

- Ketamine werd voor het eerst gemaakt in 1962 als een alternatief voor het verdovingsmiddel fencyclidine (PCP) ⁽¹⁾. Ketamine had minder bijwerkingen dan PCP en, in tegenstelling tot andere narcosemiddelen, onderdrukte het de ademhaling niet.
- Ketamine wordt nog steeds gebruikt als narcose-middel in de (dier)geneeskunde, en ook als middel tegen pijn ⁽²⁾. Vanwege de geneeskundige toepassingen valt ketamine onder de Geneesmiddelenwet: zonder vergunning of doktersrecept is het produceren, verhandelen of in bezit hebben van ketamine strafbaar.
- Sinds 2000 wordt de effectiviteit van ketamine in de behandeling van therapieresistente depressie onderzocht ^(3,4). Sommige studies vinden positieve resultaten, maar er is ook nog veel onduidelijk; bijvoorbeeld de effecten op lange termijn ⁽⁵⁾. Ketamine zou ook een rol kunnen spelen bij de behandeling van bipolaire depressie ⁽⁶⁾, posttraumatische stressstoornis (PTSS) ⁽⁷⁾, obsessief compulsieve stoornis ⁽⁸⁾, sociale angststoornis ⁽⁹⁾, en middelen-afhankelijkheid ⁽¹⁰⁾, maar het bewijs is nog beperkt.
- Ketamine wordt buiten de medische wereld als drug gebruikt voor de dromerige roes en het (dissociatieve) tripeffect. Dissociatie betekent letterlijk 'ontkoppeling'. Gebruikers hebben het gevoel hebt dat hun gedachten, gevoelens en lichaam tijdelijk niet meer van henzelf zijn ⁽¹¹⁾. Ketamine werd lange tijd gebruikt door slechts een kleine groep mensen, die vaak al veel ervaring hadden met het gebruik van andere drugs ('psychonauten'). De afgelopen jaren zijn de gebruikersgroepen uitgebreid, en is het middel 'mainstream' geworden ⁽¹²⁾.

Gebruik in Nederland

Uit verschillende bronnen komt naar voren dat het gebruik van ketamine de afgelopen jaren is toegenomen. Gebruik komt relatief vaak voor onder jongvolwassenen die geregeld uitgaan. Het middel wordt dan meestal thuis en op afterparties gebruikt, en soms ook op feesten zelf. Onderstaand overzicht geeft aan wat er bekend is over het gebruik van ketamine in verschillende groepen van de bevolking. Vanwege verschillen in methoden van onderzoek zijn de cijfers niet rechtstreeks te vergelijken, maar ze geven wel een indicatie van verschillen tussen groepen. De laatste feiten en cijfers over ketamine zijn te vinden in [de Nationale Drug Monitor](#).

- In 2020 had 2,0% van de volwassenen in Nederland ooit ketamine als drug gebruikt. Dit komt neer op circa 280.000 mensen. Het aandeel volwassenen dat ketamine in het laatste jaar had gebruikt was 0,9% (omgerekend 130.000 mensen). In 2016 en in 2018 lag het gebruik van ketamine lager ⁽¹³⁾.

- De stijging in het gebruik is met name te zien onder mannen, twintigers en mensen in (zeer) sterk stedelijke gebieden. Zo lag het gebruik voor 25-29 jarigen in 2016 nog op 2,1%, in 2020 is dat 5,1%. Ook onder 20-24 jarigen steeg het laatste-jaar-gebruik van 2,0% naar 4,5%, meer dan een verdubbeling.
- Onder studenten van het MBO en HBO was het gebruik tussen 2017 en 2019 ongeveer gelijk gebleven. In 2019 had 2,2% ooit in het leven ketamine gebruikt (in 2017 was dat 2,4%), en 0,9% deed dit nog in de laatste maand ⁽¹⁴⁾.
- Van de uitgaanders tussen 16-35 jaar, die online zijn geworven in het kader van Het Grote Uitgaansonderzoek (HGU) in 2020, had 27,3% ooit ketamine gebruikt en 22,1% in het laatste jaar. Dat is een aanzienlijke toename vergeleken met de cijfers uit HGU van 2016 (ooit-gebruik 17,3% en laatste-jaar-gebruik 12,3%). Het laatste-jaar-gebruik was in 2020 bijna gelijk aan cocaïne en amfetamine ⁽¹⁵⁾.
- De meesten gebruikten ketamine minder dan maandelijks: 23,2% nam het één keer, en 49,9% nam het een paar keer, maar minder dan maandelijks. Maandelijks gebruik lag op 13,2%. De rest (13,7%) deed het meerdere keren per maand. 15% van deze groep vond zelf dat ze te vaak of te veel ketamine gebruikten. Hoe vaker men een feest, festival of club bezocht, hoe groter de kans dat uitgaanders in het laatste jaar ketamine gebruikten ⁽¹⁵⁾.
- Jongvolwassenen van 18-25 jaar in het Drug Use Persona's onderzoek gaven als redenen om in het afgelopen jaar ketamine te gebruiken: dingen anders waarnemen (79%), rustig worden, chillen en relaxen (63%), een gezellige tijd met vrienden (61%) en avontuur/gekke dingen meemaken (57%). De belangrijkste negatieve verwachtingen waren: lichamelijke klachten tijdens gebruik (41%), emotionele klachten na gebruik (36%), verlies van controle/je anders gedragen (35%) en lange-termijn risico's op geestelijke of lichamelijke gezondheid (33%) ⁽¹⁶⁾.
- Ketamine wordt gecombineerd met andere middelen. De meest genoemde combinaties van respondenten uit HGU zijn met alcohol en ecstasy ⁽¹⁷⁾. Uit een poll op [Instagram](#) onder gebruikers van ketamine bleek dat de meeste mensen die ketamine met ecstasy combineren, eerst ecstasy nemen, en daarna ketamine. Ze geven onder andere aan dat het een minder vervelende "comedown" geeft na ecstasy, en dat de combinatie een 'fijne space' geeft.
- Panelleden uit de Amsterdamse Antennemonitor beschrijven ook combinaties met stimulerende middelen. Stimulantia zorgen gevoelsmatig voor meer controle en de vaagheid van ketamine kan beter worden onderdrukt met amfetamine en cocaïne. Met psychedelica (LSD, 2C-B) wordt het 'spacegevoel' juist vergroot ⁽¹⁸⁾.

De markt

- Het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) monitort de drugsmarkt in Nederland. Hiervoor leveren gebruikers drugsmonsters in bij een van de testservices om deze te laten testen op inhoud.
- In 2019 was 4,2% van het totaal aantal monsters bij het DIMS aangekocht als ketamine, in 2016 was dit 2,7%⁽¹⁹⁾. In het coronajaar 2020 is het aandeel ketamine aangeleverd bij DIMS gestegen naar 5,2%. Mogelijk is deze stijging toe te schrijven aan het lagere aantal ecstasy-pillen dat is ingeleverd bij de testservices, als gevolg van de coronacrisis⁽²⁰⁾.
- Van de monsters die in 2020 als ketamine werden aangeboden, bevatte 89,3% ook daadwerkelijk ketamine. Dit aandeel is over de jaren stabiel hoog.
- De concentratie ketamine in poeders is ook hoog en vertoont de laatste jaren een lichte stijging. In 2020 bevatte een ketaminepoeder gemiddeld voor 79,5% daadwerkelijk het actieve bestandsdeel ketamine.
- Het merendeel van de ketaminepoeders bevat geen vervuilingen, maar soms zijn er andere stoffen aanwezig zoals cafeïne. Opvallend is de (sporadische) aanwezigheid van hoge concentraties levamisol. Levamisol is een versnijdingsmiddel dat eerst alleen in cocaïne werd aangetroffen.
- De gemiddelde prijs van ketamine was in 2020 €23,80 euro per gram (doseringen voor snuiven liggen tussen 60 en 250 mg). De gemiddelde prijs is de afgelopen jaren ongeveer gelijk gebleven.

Werkingsmechanisme

- Er bestaan twee vormen van ketamine, namelijk S(+)-ketamine en R(-)-ketamine, die afzonderlijk of in een mengsel kunnen voorkomen. Deze twee vormen lijken op elkaar, maar verschillen op een bepaald punt van het molecuul in structuur, waardoor de eigenschappen van de ene vorm net iets anders zijn dan van de andere. Het verdovende effect van S(+)-ketamine is drie tot vier keer sterker dan dat van R(-)-ketamine^(22,23). Bij R-ketamine staan de hallucinogene effecten meer op de voorgrond⁽²⁴⁾.
- In Nederland is voor geneeskundig gebruik alleen de variant met S-ketamine geregistreerd⁽²⁵⁾. Op de illegale markt komt waarschijnlijk meestal een

mengsel van R- en S-ketamine voor, maar hier zijn geen gegevens van.

- De werking van ketamine in de hersenen is zeer complex; honderden studies zijn uitgevoerd om de precieze werking te begrijpen en het onderzoek gaat nog steeds door. Ketamine beïnvloedt niet één gebied in de hersenen, maar meerdere⁽²⁶⁾. De meest besproken mechanismen worden hier versimpeld beschreven. Zie voor een uitgebreide beschrijving bijvoorbeeld Mathew & Zarate uit 2016 of Kohtala, 2021.
- De voornaamste werking van ketamine komt voort uit het binden aan de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor in de hersenen en het ruggenmerg⁽²⁷⁾.
- Een receptor is verantwoordelijk voor het doorgeven van een signaal van een neurotransmitter (signaalstof in de hersenen). De NMDA-receptor is met name betrokken bij het doorgeven van glutamaat, een van de belangrijkste stimulerende neurotransmitters in het zenuwstelsel^(14, 15, 18, 19,21-23).
- Door het binden aan de NMDA-receptor verstoort ketamine (onder andere) de signalen van glutamaat. Hierdoor ontstaan meerdere andere reacties in de hersenen. Dit mechanisme is voor het grootste deel verantwoordelijk voor de verdovende en pijnstillende^(2,26,28), maar ook de dissociatieve effecten die ketamine heeft⁽²⁾.
- Daarnaast heeft ketamine een stimulerend effect op het sympathische zenuwstelsel, het deel van het zenuwstelsel dat het lichaam voorbereidt op actie. Het verhoogt bijvoorbeeld de bloeddruk en de hartslag en verwijdert de luchtwegen⁽³⁰⁾.
- Ketamine heeft ook een pijnstillend effect omdat het de aanmaak remt van een andere neurotransmitter, stikstofmonoxide. Stikstofmonoxide is onder andere verantwoordelijk voor het doorgeven van pijnsignalen in het centrale en perifere zenuwstelsel⁽³⁰⁾.

Inname, dosering & werkingsduur

Ketamine kan worden gesnoven, geslikt of geïnjecteerd (in een ader of in een spier). Ketamine in NL komt vrijwel uitsluitend voor in poeder-/kristalvorm. Onder jongeren en jongvolwassenen is het uitgaansleven is snuiven de meest voorkomende manier van gebruik⁽³⁹⁾.

Ketamine als antidepressivum

Er wordt onderzoek gedaan naar ketamine als medicijn tegen depressies, omdat ketamine mogelijk een snelle werking heeft als antidepressivum. Na een enkele dosering kan er al verbetering optreden bij patiënten met therapieresistente depressie, waaronder een minder sombere stemming en minder suïcidale gedachten⁽³¹⁻³⁴⁾. De effecten beginnen na enkele uren en ze houden ongeveer

een week aan^(35,36). Een groot aantal onderzoeken heeft het aantal mogelijke verklaringen voor het antidepressieve mechanisme van ketamine vergroot⁽³⁷⁾. Centraal hierin is het effect van ketamine op glutamaat. Een toename van glutamaat zorgt voor een beter vermogen van de hersenen om te herstellen en herstructureren (hersenplasticiteit) en om nieuwe verbindingen tussen cellen in de hersenen te vormen^(25,38).

- Wanneer ketamine wordt gesnoven treden de effecten op na 5 tot 15 minuten en houden ongeveer een uur aan ⁽⁴⁰⁾.
- De mate waarin ketamine in het bloed wordt opgenomen is afhankelijk van de manier van innemen (snuiven, slikken of spuiten) ⁽⁴¹⁾. Daarom zijn er voor de verschillende manieren van innemen andere 'gebruikelijke' doseringen ⁽⁴²⁾.
- Bij recreatief gebruik is de dosering voor snuiven (nasaal) 60-250 mg ⁽⁴³⁾. Voor slikken (oraal) van pillen of capsules is dat 200-300 mg; voor injecteren in een spier (intramusculair) 75-125 mg en injecteren in een ader (intraveneus) 50-100 mg.

De "K-hole"

Wanneer gebruikers een (te) hoge dosis ketamine nemen, kunnen zij in zeer sterke mate beleven dat er een scheiding optreedt tussen lichaam en geest (dissociatie) en ook kunnen zij het gevoel hebben (bijna) dood te gaan. Dit wordt een K-hole genoemd. Gebruikers kunnen zich dan niet bewegen en kunnen niet praten, en omschrijven deze ervaring alsof zij door een tunnel op weg zijn naar het licht. Ze zijn zich nog nauwelijks bewust van de omgeving en hebben het gevoel dat zij zich in een andere wereld bevinden. Voor sommigen is dit een mystieke ervaring, maar voor anderen kan de situatie zeer beangstigend zijn.

Effecten

De effecten kunnen verschillen tussen personen en zijn afhankelijk van de dosering, het lichaamsgewicht, gemoedstoestand, de ervaring die iemand heeft met het middel en de omgeving waarin wordt gebruikt. Bij ketamine treedt namelijk relatief snel gewenning op ^(11,44-46); een hogere dosis is dan nodig om hetzelfde effect te bereiken.

- Mensen die ketamine gebruiken voor recreatief gebruik, nemen doorgaans lagere doseringen dan de doseringen die voor narcose en pijnstilling worden gebruikt. Het gewenste effect is een milde, alcoholachtige, dromerige roes, waarbij gebruikers euforisch, lacherig en ontspannen zijn ⁽⁴⁶⁾.
- Panelleden uit het Amsterdamse Antenneonderzoek geven aan dat de effecten van ketamine zich moeilijk laten omschrijven: 'wazig', 'vaag' en 'trippy' zijn woorden die worden gebruikt. Ook geven gebruikers aan dat ze (ook bij lage doseringen) meer in zichzelf gekeerd kunnen raken, en dat hun sociale interactie minder is wanneer ze onder invloed zijn ⁽¹²⁾.
- Bij hogere doseringen treden dissociatieve effecten op: bijvoorbeeld het gevoel dat handen niet meer

bij het lichaam horen, (lichte) visuele hallucinaties en een verstoring van het gevoel over tijd en ruimte. Sommige mensen ervaren een scheiding van lichaam en geest. Ook gaan bewegingen moeilijker en trager en is het evenwicht verstoord.

Acute ongewenste effecten

Naast de 'gewenste' effecten kunnen er bij ketamine-gebruik ook een aantal acute, ongewenste effecten optreden.

- Tijdens het gebruik van ketamine ontstaat vaak misselijkheid die soms gepaard gaat met overgeven ^(11,44,45).
- Ketamine verhoogt de bloeddruk en de hartslag en is daarmee belastend voor het hart en de bloedvaten ⁽⁴⁶⁾. Voor mensen die al een aandoening aan hart of bloedvaten hebben is ketaminegebruik extra risicovol.
- Ketamine heeft een verdovend effect waardoor pijn minder goed wordt waargenomen. Men kan zichzelf dus verwonden zonder dat op te merken.
- Paranoïde gedachten en/of waandenkbeelden kunnen als beangstigend zijn ⁽¹¹⁾.
- Ketamine verstoort de coördinatie en oriëntatie, en kan zelfs zorgen voor tijdelijke verlamming. De kans op ongelukken en letsel door bijvoorbeeld vallen is daardoor groot ⁽⁴⁶⁾. Bij tijdelijke verlamming kan men niet bewegen en bij rugligging en overgeven kan men stikken in eigen braaksel.
- Ketamine kan tijdelijk zorgen voor stijve spieren ⁽⁴⁰⁾.

Acute gezondheidsincidenten

Bij de Monitor Drugsincidenten (MDI) en het Letsel Informatie Systeem (LIS) worden gegevens bijgehouden over de aard en omvang van acute druggerelateerde gezondheidsincidenten. De gegevens zijn afkomstig van gezondheidsdiensten in verschillende peilstationregio's en EHBO's op grootschalige evenementen. Er komen ook incidenten voor met ketamine ⁽⁴⁷⁾.

Tussen 2009 en 2019 werden gezondheidsincidenten waarbij ketamine een rol speelde vooral gemeld door EHBO-diensten op feesten en festivals (ruim 70% van alle gemelde ketamineintoxicaties). Tussen 2015 en 2019 nam de bijdrage van ketamine op het totaal van drugsincidenten toe van 5% naar 11%. In 2020 is dit aandeel onder invloed van de coronacrisis verminderd (er vonden geen evenementen plaats).

- In 2020 werd 77% van de ketamine-gerelateerde incidenten gemeld door ambulancediensten, 11% door EHBO's (tot 13 maart 2020, de datum waarop de coronamaatregelen van kracht werden, waardoor er de rest van het jaar geen grootschalige feesten meer werden gehouden), 8% en 3% door respectievelijk MDI-ziekenhuizen en forensisch artsen.

- In 2020 raakten twee op de vijf patiënten die ketamine zonder andere drugs hadden gebruikt bewusteloos, vooral na hoge doseringen en/of een combinatie met alcohol. Ook een snelle hartslag, een (te) hoge bloeddruk en hoge lichaamstemperatuur werd in ongeveer een derde van de intoxicaties met ketamine (als enige drug) gerapporteerd.
- Van alle incidenten met ketamine die geregistreerd zijn op EHBO's van feesten tussen 2009 en 2019, betrof het in 60% van de gevallen een combinatie met een of meerdere andere drug(s). De combinaties die het meest voorkwamen waren met ecstasy (53%), GHB (26%), amfetamine (25%) en cocaïne (25%). Bij ziekenhuizen ligt het aandeel combinatiegebruik aanzienlijk hoger (79%), bij ambulancediensten juist iets lager (54%).
- Ook de combinatie met alcohol komt veel voor: in 2020 had meer dan de helft van de gemelde patiënten met een acuut gezondheidsincident na ketaminegebruik ook alcohol gedronken.
- Combinatiegebruik geeft doorgaans kans op ernstigere klachten. In 2020 was 41% van de patiënten die enkel ketamine hadden gebruikt ernstig onder de invloed. Bij de patiënten met een mengintoxicatie was dit aandeel 68%.
- De klachten na gecombineerd gebruik hangen sterk af van het gecombineerde middel, maar lijken zich vaak te uiten in een abnormale ademhalingsfrequentie. Zo waren zowel een abnormaal snelle als een te langzame ademhaling veel voorkomende complicaties na een mengintoxicatie met onder andere ketamine.

Overdosering en overlijden

- Een overdosering ketamine kan leiden tot coma of overlijden door verhoging van de hartslag en bloeddruk. Dan zijn de hartslag en bloeddruk zo hoog dat er vocht in de longen kan komen. Dit kan verzuring van het bloed, epileptische aanvallen, onderdrukking van de ademhaling en een hartstilstand als gevolg hebben. Doordat ketamine de bloedvaten verwijdt en de hartslag verhoogt, kan ook vocht in de hersenen terecht komen waardoor de druk in de hersenen toeneemt en de gebruiker in coma raakt ⁽³⁰⁾.
- Ketamine heeft echter een grote 'therapeutische breedte', dat wil zeggen dat het verschil tussen een werkzame dosering en een overdosering groot is. Hoewel het dus niet vaak voorkomt, zijn er wel gevallen beschreven in de medische/wetenschappelijke literatuur (zie ook sterfgevallen). In medische settingen zijn gevallen bekend waarbij 10 tot 100 keer de voorgeschreven dosering werd gegeven zonder dat dit voor ernstige complicaties zorgde ⁽²⁴⁾. Overlijden door het combineren van ketamine met andere drugs, door ongelukken en ander letsel lijkt een groter risico ^(49,50).
- Het combineren van ketamine met dempende mid-

delen als alcohol en GHB kan leiden tot bewusteloosheid, en in ernstige gevallen zelfs overlijden, omdat de ademhaling te veel wordt onderdrukt.

Aantal sterfgevallen

- Het aantal sterfgevallen door het gebruik van ketamine in Nederland is niet bekend. In de Doodsoorzakenstatistiek van het CBS vallen sterfgevallen na ketaminegebruik onder dezelfde code als andere verdovende middelen.
- Er is wel informatie uit het Verenigd Koninkrijk beschikbaar. Recentelijk verscheen een studie waarin alle sterfgevallen tussen 1999 en 2019 werden geanalyseerd, waarbij ketamine (als enige drug of in combinatie met andere drugs) werd genoemd op de overlijdensakte ⁽⁵⁰⁾.
- In de meeste gevallen werd ketamine in het lichaam aangetroffen naast andere drugs. In 32 gevallen (sinds 1997) was ketamine de enige genoemde drug. Dat is iets meer dan 10% van het totaal aantal sterfgevallen gerelateerd aan ketamine. Bij de helft van deze overlijdens werd 'accidentele vergiftiging' als primaire doodsoorzaak gerapporteerd. Hoewel het weinig voorkomt, benadrukt dit dat ketamine als enige drug dodelijk kan zijn (zie ook 'overdosering en overlijden').
- In andere gevallen was het waarschijnlijk dat ketamine het beoordelingsvermogen had verminderd: vallen en verkeersongelukken waren hier de onderliggende doodsoorzaak. Deze ongelukken werden ook in andere onderzoeken benoemd als risico's, samen met verdrinken of onderkoeling ^(44, 51). In een aantal gevallen was er sprake van suïcide ⁽⁵⁰⁾.
- Darke en collega's (2021) rapporteren over 66 geregistreerde sterfgevallen na ketaminegebruik in Australië tussen 2000 en 2019 ⁽⁴⁹⁾. Zij constateren dat in 3 gevallen (4,5%) ketamine als enige drug was gebruikt. Verdovende middelen (zoals slaap- en kalmeringsmiddelen, alcohol en opiaten) werden vaak aangetroffen, gevolgd door stimulerende middelen (methamfetamine, MDMA, cocaïne) en medicijnen (antidepressiva en antipsychotica).
- In de hier besproken onderzoeken wordt geconcludeerd dat toxiciteit van ketamine, ondanks de veronderstelde veiligheid, een risico is. Gebruikers moeten hier rekening mee houden met name als ze meerdere drugs combineren of bij extra risicovolle toedieningswijzen, zoals injecteren ^(49,50).

Risico's op de lange termijn

Er zijn ook bijwerkingen van ketamine op de lange termijn bekend. Het risico op deze klachten wordt hoger naarmate men langer en meer ketamine gebruikt. Beschrijvingen van de grootste patiëntengroepen komen veelal uit Azië, waar ketamine populair is onder de jeugd ⁽⁵²⁾.

- Ketamine kan problemen aan de urinewegen veroorzaken, wat in medische termen 'ketamine-geïnduceerde uropathie' wordt genoemd ⁽⁵³⁾. Er is dan sprake van een ontsteking aan de lage urinewegen, waarbij de blaaswand verdikt is en/of de capaciteit van de blaas kleiner is. De klachten die hierbij horen zijn: vaak kleine beetjes moeten plassen, vaak aandrang hebben, niet kunnen urineren, bloed bij de urine hebben of incontinentie ⁽⁵⁴⁾. In een later stadium kunnen deze klachten chronisch worden en kunnen de bovenste urinewegen en nieren ook beschadigd raken ⁽⁵⁵⁾.
- Deze blaasproblemen komen vaak voor onder mensen die voor een lange tijd veel ketamine gebruikten ^(52,56,57), maar er zijn aanwijzingen dat ook bij minder frequent gebruik deze klachten al kunnen ontstaan ⁽⁵⁸⁾.
- Van de frequente ketaminegebruikers (maandelijks of vaker) van Het Grote Uitgaans-onderzoek 2020 gaf 6,3% aan vaak en 33,1% soms blaasproblemen te ondervinden door het gebruik van ketamine. Van de niet-frequente gebruikers (minder dan maandelijks) was dit respectievelijk 7,6% en 20,5% ⁽¹⁵⁾. In HGU was niet uitgevraagd welke klachten de deelnemers hadden, maar in een ander onderzoek onder recreatieve gebruikers betreffen de meest genoemde klachten vaak moeten plassen (17,4%), buikpijn (11,3%), een brandend gevoel tijdens het plassen (8%), incontinentie (3,3%) en bloed bij de urine (1,5%) ⁽⁵⁹⁾. De klachten zijn omkeerbaar. Dat wil zeggen dat als men stopt met gebruik, de klachten verdwijnen. Maar in extreme gevallen is de blaas onherstelbaar beschadigd ⁽⁶⁰⁾. Huisartsen, verslavingsartsen, radiologen, SEH-artsen en urologen kunnen een belangrijke signaalfunctie hebben als mensen met deze klachten komen ⁽⁵²⁾.
- Er zijn verschillende behandelingen geprobeerd voor ketaminegebruikers met blaasproblemen. Tot nu toe is er maar één echt effectieve behandeling om verdere schade te beperken: stoppen met het gebruiken van ketamine ⁽⁶¹⁾.
- Sommige langdurige gebruikers rapporteren hevige aanvallen van buikpijn, die zij ook wel een "ketaminekramp" (K-kramp) noemen ⁽⁴⁶⁾. De oorzaak hiervan is nog onbekend, hoewel in een klein aantal studies stoornissen in de maag- en leverfuncties werden gevonden.
- Chronisch gebruik wordt geassocieerd met erectieproblemen ⁽⁶¹⁾ en met verslechtering van verschillende cognitieve functies waaronder het geheugen, selectieve aandacht, executieve functies en snelheid van informatieverwerking ^(62,63). De verslechtering op cognitieve functies lijkt omkeerbaar bij het staken van ketaminegebruik. Er zijn geen aanwijzingen voor nadelige cognitieve gevolgen bij incidenteel gebruik en/of gebruik van kleine hoeveelheden ketamine.

Verslaving

- Het is bekend dat bij ketaminegebruik vrij snel tolerantie optreedt ⁽⁴⁶⁾; de gebruiker moet hierdoor een steeds grotere dosis gebruiken om dezelfde gewenste effecten te ervaren. Ongeveer 40% van de ketaminegebruikers (die gemiddeld één keer per week gebruikten) uit de Global Drug Survey van 2010 gaf aan dat de gebruikelijke dosis niet meer hetzelfde effect gaf als toen ze begonnen met gebruiken ⁽⁶⁴⁾.
- Daarnaast lijkt 'craving' (hunkeren naar het middel) voor te komen onder gebruikers ^(65,66).
- Een ander kenmerk dat het risico op misbruik vergroot is het zogenaamde 'bingen': in korte tijd veel gebruiken (totdat de voorraad op is) ⁽⁴⁰⁾.
- Lichamelijke ontwenningssverschijnselen zoals trillen en zweten worden in enkele casestudies beschreven, maar dit zijn uitzonderingen ⁽⁴⁴⁾.
- Er zijn geen recente landelijke cijfers beschikbaar over het aantal cliënten dat hulp heeft gezocht bij een instelling voor verslavingszorg voor problematiek met ketamine in Nederland.
- Uit verdiepende analyses van de Global Drug Survey uit 2010 bleek ook dat ongeveer een op de zes ketaminegebruikers (15,7%) voldeed aan de DSM-IV criteria voor een stoornis in het gebruik ⁽⁶⁴⁾.
- Onder de laatste-jaar-gebruikers van ketamine in het Drug Use Persona's onderzoek in 2019 zegt 18% dit jaar te willen minderen of stoppen. 31% heeft al één of meerdere keren geprobeerd te stoppen. De belangrijkste redenen daarvoor zijn '(ik heb) geen reden meer om ketamine te gebruiken' en 'het past niet meer in mijn leven'. Barrières in het stoppen met gebruik van ketamine zijn: 'dan mis ik de effecten' (70%) en 'Ik zie mensen om mij heen ketamine gebruiken en krijg dan ook zin' (47%) ⁽¹⁶⁾.

Preventie van (riskant) gebruik

- Preventie van drugsgebruik gaat zowel over het voorkomen van eerste gebruik als over het voorkomen van gezondheidsproblemen en incidenten als gevolg van gebruik. Voorlichting is een belangrijk middel voor preventie van (riskant) gebruik. Het is daarbij essentieel dat de voorlichting op maat is gemaakt voor verschillende doelgroepen.
- Algemene informatie over ketamine is te vinden op drugsinfo.nl. Daarnaast beantwoorden medewerkers van de Drugs Infolijn (0900-1995, € 0,10 p/min + kosten mobiele telefoon) en de chatservice van het Trimbos-instituut vragen over ketamine. De chatservice is opgezet in samenwerking met instellingen voor verslavingszorg.
- Binnen schoolpreventieprogramma's zoals [Helder op school](#) wordt ketamine niet behandeld, omdat de overgrote meerderheid van de jongeren op school geen ervaring heeft met ketamine en geen intentie heeft om het te gebruiken. Aandacht

besteden aan het middel zou suggereren dat gebruik van ketamine onder jongeren wel veel voorkomt, en daarmee de sociale norm veranderen. Jongeren die voorheen geen intentie hadden om ketamine te gebruiken zouden door de voorlichting nieuwsgierig naar het middel kunnen worden.

- Een interventie als In Charge (onderdeel van Helder op school) kan ingezet worden als er in een klas sprake zou zijn van ketaminegebruik.
- Ouders kunnen voor informatie/tips en voor het signaleren en bespreekbaar maken van drugsgebruik bij hun kinderen terecht op helderopvoeden.nl of de [Instagram](#) en [Facebookpagina](#) van Opvoeding en Uitgaan. Ouders kunnen hier onder andere opvoedtips en nieuws over drugs, alcohol en uitgaan vinden.
- Personen die al ervaring hebben met ketamine kunnen terecht op speciale websites waar ze informatie kunnen vinden over de risico's van drugs en hoe zij deze kunnen beperken (drugsenuitgaan.nl/ketamine). Deze informatie wordt zo gericht mogelijk verspreid onder gebruikers via [Twitter](#), [Facebook](#) en [Instagram](#). Vrijwilligersorganisatie Unity zet ook voorlichtingsteams in op festivals en clubs. Deze speciaal getrainde jongeren ('peer educators') informeren gebruikers over de werking en risico's van middelen in een één-op-één gesprek.
- Bij [drugstestservices](#) van de verslavingszorg krijgt men naast informatie over de samenstelling van de ingeleverde drugs ook een gerichte voorlichtingsboodschap.
- Tot slot kan het Trimbos-instituut gemeenten [ondersteunen](#) bij vragen over ketaminegebruik en het vormgeven van drugsbeleid.

Referenties

- Lodge D, Mercier MS. Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. *Br J Pharmacol*. 2015 Sep;172(17):4254–76.
- Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Reports*. 2018;3(5):1–8.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb;47(4):351–4.
- Núñez NA, Joseph B, Pahwa M, Seshadri A, Prokop LJ, Kung S, et al. An Update on the Efficacy and Tolerability of Oral Ketamine for Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychopharmacol Bull*. 2020 Sep;50(4):137–63.
- Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Dec 20];5(1):65–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036617302729>
- Zarate CAJ, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's anti-depressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun;71(11):939–46.
- Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2014 Jun;71(6):681–8.
- Rodríguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermees D, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;38(12):2475–83.
- Taylor JH, Landeros-Weisenberger A, Coughlin C, Mul-queen J, Johnson JA, Gabriel D, et al. Ketamine for Social Anxiety Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2018 Jan;43(2):325–33.
- Dakwar E, Levin F, Hart CL, Basaraba C, Choi J, Pavlicova M, et al. A Single Ketamine Infusion Combined With Motivational Enhancement Therapy for Alcohol Use Disorder: A Randomized Midazolam-Controlled Pilot Trial. *Am J Psychiatry*. 2020;177(2):125–33.
- Muetzelfeldt L, Kamboj SK, Rees H, Taylor J, Morgan CJA, Curran H V. Journey through the K-hole: Phenomenological aspects of ketamine use. *Drug Alcohol Depend*. 2008;95(3):219–29.
- Nabben T, Benschop A. Antenne 2019: Trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. Amsterdam: Rozenberg Publishers; 2020.
- Trimbos-instituut & WODC. Nationale Drug Monitor, editie 2021. Ketamine 14.2 Gebruik: algemene bevolking I Nationale Drug Monitor. [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://www.nationaledrugmonitor.nl/ketamine-gebruik-algemene-bevolking/>
- Van Dorsselaer S, De Beurs D, Monshouwer K. Middelengebruik onder studenten van 16-18 jaar op het MBO en HBO 2019. Utrecht: Trimbos-instituut; 2020.
- Monshouwer K, Van der Pol P, Drost Y en Van Laar M. Het Grote Uitgaansonderzoek 2016: Uitgaanspatronen, middelengebruik en preventieve maatregelen onder uitgaande jongeren en jongvolwassenen. Utrecht: Trimbos-instituut; 2016.
- De Jonge, MC. (2021) Persona's in middelengebruik: Eindrapportage. Trimbos-instituut: Utrecht.
- Nabben, T. & Benschop, A. (2020) Antenne 2019: Trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. Amsterdam: Rozenberg Publishers.
- Monshouwer K, Van Miltenburg CJA, Van Beek RJJ, Den Hollander W, Schouten F, Blankers M Van Goor M en Van Laar M. Het Grote Uitgaansonderzoek 2020: Uitgaanspatronen, middelengebruik, gezondheid en intentie tot stoppen of minderen onder uitgaande jongeren en jongvolwassenen. Utrecht: Trimbos-instituut; 2021.
- Vrolijk R, Van der Gouw D. Jaarbericht 2019 Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS). Utrecht: Trimbos-instituut; 2020.
- Vrolijk R, Smit-Rigter L. Jaarbericht 2020 Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS). Utrecht: Trimbos-instituut; 2021.
- Van Beek RJJ, Van Miltenburg CJA, Blankers M, Van Laar M. Factsheet: Uitgaansgedrag en middelengebruik tijdens de coronapandemie. 2021.
- Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: Reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(8):957–64.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):621–60.
- Liu J, Ji X-Q, Zhu X-Z. Comparison of psychic emergence reactions after (±)-ketamine and (+)-ketamine in mice. *Life Sci* [Internet]. 2006;78(16):1839–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320505010404>
- Smith-Apelboom SY, Veraart JKE, Kamphuis J, Brecksema JJ, van den Brink W, Aan Het Rot M, et al. Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. *Tijdschr Psychiatr*. 2020;62(8):629–39.
- Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine - more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2014.
- Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(7):865–72.
- Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370–80.
- Ballard ED, Zarate Jr CA. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun*. 2020;11(6431).
- Mitrovic D, Touw DJ. Ketamine [Internet]. 2017. Available from: <https://toxicologie.org/monografie/ketamine>
- McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H, et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020 Nov;276:576–84.
- Kohtala S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacol Rep*. 2021 Apr;73(2):323–45.
- Murrough JW, Iosifescu D V., Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1134–42.
- Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):793–802.
- Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay M-A, Baker GB, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320916657.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 2016 May;533(7604):481–6.



Colofon

Trimbos-instituut
Postbus 725
3500 AS Utrecht
T: 030 – 297 11 00

Financiering

*Deze factsheet is gemaakt met
financiële steun van het ministerie van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).*

Auteurs

Charlotte van Miltenburg en
Marloes van Goor, Trimbos-instituut

Met medewerking van

Esther Croes, Martha de Jonge,
Margriet van Laar en Lonja Schürmann,
Trimbos-instituut.
Sanne Smith-Apelboom, UMCG

Vormgeving en productie

Canon Nederland N.V.

Beeld

Gettyimages.nl

Bestelinformatie

*Deze factsheet is gratis te downloaden
via www.trimbos.nl.*

Artikelnummer: AF1708

Vragen?

*Heeft u vragen naar aanleiding van deze
publicatie of wilt u advies op maat?
Stel uw vraag via cmiltenburg@trimbos.nl.*

Copyrights Trimbos-instituut

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit
deze uitgave mag worden veeveelvoudigd
of openbaar gemaakt, in enige vorm
op enige wijze, zonder voorafgaande
toestemming van het Trimbos-instituut.*

37. Heifets BD, Bentzley BS, Williams N, Schatzberg AF. Unraveling the opioid actions of S-ketamine and R-ketamine: comment on Bonaventura et al. Molecular psychiatry. England; 2021.
38. Zanos P, Thompson SM, Duman RS, Zarate CAJ, Gould TD. Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. CNS Drugs. 2018 Mar;32(3):197–227.
39. Nabben T, Luijk SJ, Korf DJ. Antenne 2017: Trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. Amsterdam: Rozenberg Publishers; 2018.
40. Kalsi SS, Wood DM, Dargan PI. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. Emerg Health Threats J. 2011;4(1).
41. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Teijo SI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. 2016;55:1059–1077. Available from: <https://link.springer.com.proxy.library.uu.nl/content/pdf/10.1007%2Fs40262-016-0383-6.pdf>.
42. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: Use in Anesthesia. CNS Neurosci Ther. 2013;19(6):381–9.
43. EMCDDA. Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs [Internet]. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2002 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://www.emcdda.org>
44. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: An update on its abuse. J Pharm Pract. 2014;27(6):582–6.
45. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. Depress Anxiety [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 15];33:718–27. Available from: <http://ketamineconsult.com/wp-content/uploads/2018/08/REVIEW-OF-KETAMINE-ABUSE-AND-DIVERSION.pdf>.
46. Morgan CJA, Curran HV. Ketamine use: A review. Addiction. 2012;107(1):27–38.
47. Schurmann, Croes, Vercoulen & Valkenburg, 2021. Monitor Drugsincidenten Factsheet 2020.
48. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. Clin Pharmacol Ther. 1965;6(3):279–91.
49. Darke S, Duflou J, Farrell M, Peacock A, Lappin J. Characteristics and circumstances of death related to the self-administration of ketamine. Addiction. 2021;116(2):339–45.
50. Corkery JM, Hung WC, Claridge H, Goodair C, Copeland CS, Schifano F. Recreational ketamine-related deaths notified to the National Programme on Substance Abuse Deaths, England, 1997–2019. Journal of Psychopharmacology. 2021.
51. Jansen KLR. A Review of the Nonmedical Use of Ketamine: Use, Users and Consequences. Journal of Psychoactive Drugs. 2000;32:4, 419–433.
52. Sonius A, JR Oddsens [Internet]. 2012. Available from: <https://www.ntvg.nl/artikelen/urologische-symptomen-bij-ketaminegebruik>.
53. Castellani D, Pirola GM, Gubbiotti M, Rubilotta E, Gudar K, Gregori A, et al. What urologists need to know about ketamine-induced uropathy: A systematic review. NeuroUrol Urodyn. 2020 Apr;39(4):1049–62.
54. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-Associated Ulcerative Cystitis: A New Clinical Entity. Urology. 2007;69(5):810–2.
55. Yee C-H, Teoh JY-C, Lai P-T, Leung VY-F, Chu WC-W, Lee W-M, et al. The Risk of Upper Urinary Tract Involvement in Patients With Ketamine-Associated Uropathy. Int Neurourol J. 2017;21(2):128–32.
56. Chen I-C, Lee M-H, Chen W-C, Hu T-C, Lin H-Y. Risk Factors of Lower Urinary Tract Syndrome among Ketamine Users. Low Urin Tract Symptoms. 2018 Sep;10(3):281–6.
57. Li CC, Wu ST, Cha TL, Sun GH, Yu DS, Meng E. A survey for ketamine abuse and its relation to the lower urinary tract symptoms in Taiwan. Sci Rep. 2019;9(1):1–6.
58. Schifano N, Chiappini S, Castiglione F, Salonia A, Schifano F. Is medicinal ketamine associated with urinary dysfunction issues? Assessment of both the European Medicines Agency (EMA) and the UK Yellow Card Scheme pharmacovigilance database-related reports. LUTS Low Urin Tract Symptoms. 2021;13(2):230–7.
59. Winstock et al. The prevalence and natural history of urinary symptoms among recreational ketamine users, 2018.
60. Jhang et al. Possible pathophysiology of ketamine-related cystitis and associated treatment strategies, 2015.
61. Yang Et al. Sexual and bladder dysfunction in male ketamine abusers: A large-scale questionnaire study, 2018. En Suppia et al. Erectile Dysfunction among People Who Use Ketamine and Poly-Drugs, 2016.
62. Van Amsterdam J, Van Den Brink W. Harm related to recreational ketamine use and its relevance for the clinical use of ketamine. A systematic review and comparison study. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2021;00(00):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1949454>
63. Morgan CJA, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: A 1-year longitudinal study. Addiction. 2010;105(1):121–33.
64. Uosukainen H, Tacke U, Winstock AR. Self-reported prevalence of dependence of MDMA compared to cocaine, mephedrone and ketamine among a sample of recreational poly-drug users. Int J Drug Policy [Internet]. 2015;26(1):78–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2014.07.004>.
65. Chen LY, Chen CK, Chen CH, Chang HM, Huang MC, Xu K. Association of Craving and Depressive Symptoms in Ketamine-Dependent Patients Undergoing Withdrawal Treatment. Am J Addict. 2020;29(1):43–50.
66. Yen CF, Lin HC, Ko CH, Wu HC, Hsu CY, Wang PW. Sleep quality among individuals with ketamine use and the mediating role of craving. Sci Rep [Internet]. 2020;10(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77631-9>.