Ketamine: We need to continue to advocate against scheduling

Marie-Claude Grégoire, MD, MSc, FRCPC

Received: 25 May 2017 / Accepted: 13 June 2017 / Published online: 19 June 2017
© Canadian Anesthesiologists' Society 2017

In the midst of a busy medical practice in Canada, it is easy to forget that access to postoperative pain relief has not always been universal in our country. In this issue of the *Journal*, Tuchscherer *et al.*¹ remind us that most patients in developed countries take certain entitlements for granted, which, unfortunately, are far from accessible to all. Their study explored the potential use of subcutaneous ketamine for pain following major surgery in Rwanda; their results showed that ketamine appears to be safe within the range of doses studied.

Inadequate postoperative pain management in Rwanda and other low-income countries (LICs) has multiple causes,² but one important factor is restricted access to analgesic medications, especially opioids.³ In the context of limited access to opioids, monitoring equipment (e.g., pulse oximeters), and insufficient personnel, ketamine becomes the natural choice of medication to treat postoperative pain. Ketamine has been used clinically for more than 50 years, its pharmacokinetics are well understood, and its safety and side effect profile are well studied. There is an abundance of experience using this medication, even in more vulnerable populations such as children. What is critical about Tuchscherer *et al.*'s study is how they used ketamine in the context of very limited resources. They specifically chose the subcutaneous route to avoid the use of an expensive pump and the need for

highly trained staff. They used a standard initial dose to simplify the dosing protocol, and they changed doses based on a simple treatment algorithm. The authors note that the cost per injection of subcutaneous ketamine is Can \$0.40. To put this cost in context, the average the Rwandan's hourly salary in 2012 was 450 Rwandan francs (Can \$0.75).⁴ The use of ketamine represents a creative, apparently safe, efficacious, and inexpensive treatment for postoperative pain, which is clinically relevant and feasible in Rwanda's current financial landscape. As described by Marcel Durieux in his editorial, "We need to listen to the providers and governments in low- and middle-income countries. It's not for the Goose to decide what is good for the Gander."⁵ Medical research on issues in LICs, such as Tuchscherer *et al.*'s study, provides an excellent way to identify strategies for solutions that will address local needs. Despite its limitations, their study could drastically change how postoperative pain is treated in LICs and could improve access to pain relief for thousands of people. Their methodology could be extended to other areas of undertreated pain in the context of limited access to opioids, e.g., cancer-related pain or palliative and end-of-life care.

If this scenario were part of a Hollywood movie, this would likely be where the happy story would end. Unfortunately given its use, or abuse, as a recreational drug, the United Nations (UN) is under pressure to classify ketamine as a Schedule 1 psychotropic substance. Under the *Convention on Psychotropic Substances, 1971*,⁶ Schedule 1 substances present a high risk of abuse, pose a threat to public health, and are of very little or no therapeutic value. China has been leading the request for scheduling, as ketamine abuse is particularly frequent there.⁷ Adding ketamine to the list of Schedule 1 substances would have a devastating impact on how

M.-C. Grégoire, MD, MSc, FRCPC
Department of Pediatrics, Department of Anesthesia, Pain
Management & Perioperative Medicine, Dalhousie University,
Halifax, NS, Canada

M.-C. Grégoire, MD, MSc, FRCPC (✉)
IWK Health Centre, 5850/5980 University Avenue,
P.O. Box 9700, Halifax, NS, Canada
e-mail: mcg@dal.ca

postoperative pain is treated in LICs. While alternatives may be readily available in developed countries, many LICs are already facing severe restrictions in access to opioids and would have no access to parenteral medications for treating postoperative pain. Beyond its postoperative use, ketamine is widely used for anesthesia, analgesia, and procedural sedation across all ages, and it is also frequently used in veterinary medicine. Dr. Marie-Paule Kieny, World Health Organization (WHO) Assistant Director-General in 2016, stressed that removing ketamine from the pharmaceutical toolkit in LICs would “constitute a public health crisis for many of the world’s regions”.⁸

The 60th session of the Commission on Narcotic Drugs took place in March 2017, and once again, ketamine was not added to any schedule.⁹ It is currently maintained on the WHO model lists of essential medicines for adults and children.^{10,11} As a medical community, however, it is important to remain vigilant and prepared to against future attempts to schedule ketamine at the international level. Those involved in global health must also be prepared to lobby on a nation-by nation basis. In 1985, The Indian government added opioids to its Narcotic Drugs & Psychotropic Substances Act. Annual use of morphine in India dropped from 573 kg in 1985 (population of 782 million) to a mere 17 kg in 1997 (population of 997 million).^{12,13} By comparison, my workplace, the IWK Health Centre for children and women, has fewer than 150 beds and purchased 0.2 kg of morphine in 2016. Even if these numbers compare a general population to a hospital-based population, the discrepancy in order of magnitude is astronomical. A similar national legislation on ketamine would create a crisis, preventing millions, if not billions, of individuals access to adequate anesthesia and analgesia.

How can we help when high-level policies and decision-making seem so far out of our reach? Following are some suggestions:

- (1) Collaborate with our local global health researchers and with LIC researchers. Excellent clinical research is happening in LICs, and it deserves to be published, presented, and shared with decision-makers, as exemplified by Tuchscherer *et al.*’s paper in this issue of the *Journal*.
- (2) Support the World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA) in their advocacy efforts (<http://www.wfsahq.org/our-work/advocacy>)—the Canadian Anesthesiologists’ Society is a member. The WFSA’s recent #ketamineismedicine campaign on social media had worldwide reach.
- (3) Organize a local event to celebrate the International Association for the Study of Pain 2017 Global Year Against Pain After Surgery.

- (4) Encourage students to understand the complexity of the international drug control system and increase their awareness of the roles of the UN, the WHO, the Commission on Narcotic Drugs, the International Narcotics Control Board, the United Nations Office on Drugs and Crime, and the Expert Committee on Drug dependence.
- (5) Write to your local Member of Parliament to explain why preventing the scheduling of ketamine is important so the Canadian government can strongly oppose such action the next time China or other countries propose to add ketamine to Schedule 1.

No action is too small since postoperative pain relief is everyone’s right. To accomplish this, we will need a global effort involving research, education, and advocacy.

La kétamine : Nous devons continuer à plaider contre son inscription au tableau des substances psychotropes

Lorsqu’on est pris dans le tourbillon d’une pratique médicale occupée, il est facile d’oublier que l’accès au soulagement de la douleur postopératoire n’a pas toujours été universel au Canada. Dans ce numéro du *Journal*, Tuchscherer *et coll.*¹ nous rappellent que la plupart des patients dans les pays développés prennent certains droits pour acquis, lesquels sont, malheureusement, loin d’être accessibles à tous. Leur étude a exploré l’utilisation potentielle de la kétamine sous-cutanée pour soulager la douleur subséquente à une chirurgie majeure au Rwanda; leurs résultats ont montré que la kétamine semble sécuritaire aux doses étudiées.

La prise en charge inadéquate de la douleur postopératoire, au Rwanda comme dans d’autres pays à faible revenu, a de nombreuses causes,² mais l’un des facteurs importants est l’accès restreint aux médicaments analgésiques, tout particulièrement les opioïdes.³ Dans un contexte d’accès limité aux opioïdes, aux équipements de surveillance (par ex. les oxymètres) et de personnel insuffisant, la kétamine devient naturellement le médicament de choix pour traiter la douleur postopératoire. La kétamine est utilisée en clinique depuis plus d’un demi-siècle, nous connaissons bien sa pharmacocinétique, et ses profils d’innocuité et d’effets secondaires sont bien documentés. L’expérience de l’utilisation de ce médicament abonde, ce qui est d’autant plus le cas pour des populations vulnérables, comme les enfants. Ce qui rend l’étude de Tuchscherer *et coll.*

particulièrement importante est l'utilisation, par les auteurs, de la kétamine dans un contexte de ressources extrêmement limitées. Ils ont spécifiquement choisi la voie sous-cutanée afin d'éviter l'utilisation de pompes onéreuses et le besoin de personnel hautement qualifié. Les auteurs ont utilisé une dose initiale standard afin de simplifier le schéma posologique, et les doses ont été modifiées selon un simple algorithme de traitement. Les auteurs notent que le coût par injection de kétamine sous-cutanée est de 0,40 \$ CAD. Mis en contexte, le salaire horaire moyen rwandais en 2012 était de 450 francs rwandais (0,75 \$ CAD).⁴ Le recours à la kétamine représente une alternative créative, apparemment sécuritaire, efficace et bon marché pour le traitement de la douleur postopératoire, ce qui est pertinent d'un point de vue clinique et réaliste dans le contexte financier actuel du Rwanda. Comme le décrivait Marcel Durieux dans son éditorial, « Nous avons besoin d'écouter les fournisseurs et les gouvernements des pays à faible et moyen revenu. Ce n'est pas à nous de décider ce qui est bon pour eux. »⁵ La recherche médicale sur les problèmes rencontrés dans les pays à faible revenu, comme l'étude de Tuchscherer *et coll.*, nous donne une excellente façon d'identifier des stratégies pour répondre à des besoins locaux. Malgré ses limites, cette étude pourrait fondamentalement changer la manière dont la douleur postopératoire est traitée dans les pays à faible revenu et améliorer l'accès au soulagement de la douleur pour des milliers de personnes. La méthodologie des auteurs pourrait également s'appliquer à d'autres domaines de douleur sous-traitée dans le contexte d'un accès limité aux opioïdes, par exemple en douleur cancéreuse ou en soins palliatifs et de fin de vie.

Si ce scénario faisait partie d'un film hollywoodien, l'histoire se finirait probablement sur cette note heureuse. Malheureusement, étant donné l'utilisation, ou plutôt l'abus, de la kétamine en tant que drogue à usage récréatif, les Nations Unies (ONU) subissent des pressions pour inscrire cet agent dans la liste des substances psychotropes au Tableau I. Selon la Convention sur les substances psychotropes de 1971,⁶ les substances inscrites au Tableau I présentent un risque élevé d'abus, posent une menace à la santé publique, et n'ont qu'une valeur thérapeutique faible, voire nulle. La Chine est à la source de cette requête de mise au tableau, étant donné que l'abus de kétamine y est particulièrement problématique.⁷ L'ajout de la kétamine à la liste des substances du Tableau I aurait un impact dévastateur sur la façon de traiter la douleur postopératoire dans les pays à faible revenu. Alors que des alternatives existent dans les pays développés, bon nombre de pays à faible revenu font déjà face à des restrictions sévères en matière d'accès aux opioïdes et n'auraient aucun accès à des médicaments parentéraux pour traiter la douleur postopératoire. Au delà de son utilisation en postopératoire,

la kétamine est couramment utilisée pour l'anesthésie, l'analgesie et la sédation consciente chez des patients de tous âges, et elle est également fréquemment utilisée en médecine vétérinaire. Le Dr Marie-Paule Kieny, Sous-Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2016, a insisté sur le fait que le retrait de la kétamine de l'arsenal pharmaceutique dans les pays à faible revenu « constituerait une crise de santé publique dans bon nombre des régions du monde ».⁸

La 60^e réunion de la Commission des stupéfiants s'est tenue en mars dernier et, une fois de plus, la kétamine n'a été inscrite à aucun tableau.⁹ À l'heure actuelle, cet agent est maintenu sur les listes modèles OMS des médicaments essentiels pour l'adulte et l'enfant.^{10,11} En tant que communauté médicale, toutefois, il est crucial que nous restions vigilants et prêts à nous battre contre toute tentative future d'inscrire la kétamine à un tableau de substances psychotropes à l'échelle internationale. Les personnes impliquées dans la santé mondiale doivent également être prêtes à militer pays par pays. En 1985, le gouvernement indien a ajouté les opioïdes à sa Loi sur les drogues narcotiques et les substances psychotropes. L'utilisation annuelle de morphine en Inde a chuté, passant de 573 kg en 1985 (pour une population de 782 millions) à quelques 17 kg en 1997 (pour une population de 997 millions).^{12,13} À titre de comparaison, mon lieu de travail, le Centre de santé IWK pour les enfants et les femmes, compte moins de 150 lits et a acheté 0,2 kg de morphine en 2016. Même si ces chiffres comparent une population générale à une population hospitalière, la différence est astronomique. Une législation nationale semblable sur la kétamine créerait une crise, en privant des millions, voire des milliards, de personnes d'un accès à une anesthésie et une analgesie adéquates.

Que pouvons-nous faire lorsque des politiques et les prises de décision de haut niveau semblent tellement hors de notre portée? Voici quelques suggestions :

- (1) Collaborer avec nos chercheurs locaux qui s'intéressent à la santé mondiale et avec des chercheurs provenant de pays à faible revenu. D'excellentes recherches cliniques prennent place dans les pays à faible revenu, et elles méritent d'être publiées, présentées et partagées avec les autorités, comme le démontre l'étude de Tuchscherer *et coll.* publiée dans ce numéro du *Journal*.
- (2) Soutenir la Fédération mondiale des sociétés d'anesthésiologistes (FMSA) dans ses efforts de plaidoyer (<http://www.wfsahq.org/our-work/advocacy>) – la Société canadienne des anesthésiologistes en est membre. La campagne récente de la FMSA sur les médias sociaux, #ketamineismedicine, a eu une portée mondiale.

- (3) Organiser un événement local pour célébrer l'Année mondiale contre la douleur après chirurgie 2017 de l'Association internationale pour l'étude de la douleur.
- (4) Encourager les étudiants à comprendre la complexité du système mondial de contrôle des drogues et les conscientiser quant aux rôles de l'ONU, de l'OMS, de la Commission des stupéfiants, de l'Organe international de contrôle des stupéfiants, de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, et du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance.
- (5) Écrire à votre député local pour expliquer pourquoi il est important d'empêcher la mise au tableau de la kétamine, de telle sorte que le gouvernement canadien puisse s'y opposer fermement la prochaine fois que la Chine ou d'autres pays proposent d'inscrire la kétamine au Tableau I.

Aucun acte n'est trop petit puisque le soulagement de la douleur postopératoire est le droit de tous. Pour ce faire, nous aurons besoin d'un effort mondial qui impliquera recherche, formation et militantisme.

Conflicts of interest None declared.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Associate Editor, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Conflit d'intérêt Aucun.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Tuchscherer J, McKay WP, Twagirumugabe T. Low-dose subcutaneous ketamine for postoperative pain management in Rwanda: a dose-finding study. *Can J Anesth* 2017; 64: this issue: DOI:10.1007/s12630-017-0914-0.
2. Johnson AP, Mahaffey R, Egan R, Twagirumugabe T, Parlow JL. Perspectives, perceptions and experiences in postoperative pain management in developing countries: a focus group study conducted in Rwanda. *Pain Res Manag* 2015; 20: 255-60.
3. Nickerson JW, Pettus K, Wheeler KE, et al. Access to controlled medicines for anesthesia and surgical care in low-income countries: a narrative review of international drug control systems and policies. *Can J Anesth* 2017; 64: 296-307.
4. Besamusca J, Tijdens K, Tingum EN, Mbassana ME. Wages in Rwanda. WageIndicator survey 2012. March 2013. Available from URL: http://www.wageindicator.org/main/documents/publicationslist/publications-2013/AIAS_WI_countryreports_f2f_report_Rwanda_final_20130321.pdf (accessed May 2017).
5. Durieux ME. The goose and the gander. *Anesth Analg* 2016; 122: 583-5.
6. United Nations. Convention on Psychotropic Substances, 1971. Available from URL: https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf (accessed May 2017).
7. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth Meeting. Ketamine Update Review Report. Agenda item 6.2. Geneva, 16-20 June 2014. Available from URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_2_Update.pdf?ua=1 (accessed May 2017).
8. World Health Organization. Essential medicine and health products. Available from URL: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/drugs_controlled_who_advice/en/ (accessed May 2017).
9. United Nations. Commission on Narcotic Drugs. Report on the Sixtieth Session. https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_60/Report/Advance_Copy_E_2017_28.pdf (accessed May 2017).
10. World Health Organization. Model Lists of Essential Medicines 19th Edition. Amended November 2015. Available from URL: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf (accessed May 2017).
11. World Health Organization. Model Lists of Essential Medicines for Children 5th Edition. Amended August 2015. Available from URL: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf (accessed May 2017).
12. Rajagopal MR, Joranson DE. India: opioid availability. An update. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 615-22.
13. Joranson DE, Rajagopal MR, Gilson AM. Improving access to opioid analgesics for palliative care in India. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 152-9.