



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Algemeen

Ketamine is een synthetisch phencyclidine derivaat dat sinds 1962 gebruikt wordt als anestheticum in zowel de humane geneeskunde als de diergeneeskunde<sup>1</sup>. Gezien het geringe effect op respiratoire en hemodynamische stabiliteit wordt het vooral in oorlogssituaties en 3<sup>e</sup> wereldlanden gebruikt<sup>5</sup>. Voornaamste nadeel in klinisch gebruik zijn de hallucinogene effecten. Juist om deze eigenschappen wordt het sinds de jaren 70 ook als street drug gebruikt<sup>1</sup>. Binnen de geneeskunde wordt de S(+)-enantiomeer van ketamine toegepast bij de inductie en het onderhouden van algemene anesthesie bij kortdurende chirurgische procedures, wanneer cardiovasculaire depressie voorkomen moet worden. Tevens wordt het gebruikt voor sedatie en lichte analgesie. Daarnaast is er een toenemende toepassing als pijnstiller, waar opioïden tekortschieten vanwege bijwerkingen, tolerantie of opioïdgeïnduceerde pijn<sup>1</sup>.

## Preparaten:

Ketamine is een racemisch mengsel van de twee enantiomeren S(+)-ketamine en R(-)-ketamine. Het hypnotische en analgetische effect van S(+)-ketamine is drie tot vier keer sterker dan van R(-)-ketamine, dat slechts een partiële agonist is en meer hallucinogene effecten op de voorgrond heeft staan<sup>5</sup>. S(+)-ketamine wordt derhalve ook als apart preparaat op de markt gebracht. Het is primair beschikbaar in vloeibare vorm, maar wordt tot poedervorm gedroogd voor oraal en intranasaal gebruik.

### Geneeskundig

Ketanest-S (esketamine) ampullen van 50, 100 en 250 mg/ml

Ketamine hydrochloride ampullen van 10, 50 en 100 mg/ml

Ketalar ampullen van 10, 50 en 100 mg/ml

### Diergeneeskundig

Ketaject ampullen van 100 mg/ml

Ketaset ampul van 100 mg/ml

Ketaved ampul van 100 mg/ml

Narketan ampul van 100 mg/ml

Nimatek ampul van 100 mg/ml

Vetalar ampul van 100 mg/ml

## Synoniemen

Ketalar, Ketajed, Ketaret, Esketamine (S(+)-ketamine).

Als streetdrug: 'K', Special K, Kay, Kit-Kat, Cat Valium, Super Acid, Green, Purple, Mauve, Special LA Coke, Super C, Vitamine K, Ket, Keets, Super K, rockmesc, Jet, 1980<sup>1,2,3,4</sup>.

## Toxische dosis

Er is een case report met een fatale dosis van 900 mg beschreven. Ketamine wordt vaak gebruikt in combinatie met andere middelen. Toxische spiegels van 7-27 mg/L zijn in case reports beschreven.

Er is een casus bekend van een 18-jarige man welke dood werd aangetroffen na een geschatte IM injectie van 1 gram ketamine. In een reeks van 9 kinderen werd 5 tot 100 keer de geplande dosis gegeven, waaronder een 3-jarige die 800 mg IM toegediend heeft gekregen en een 3-jarige die 450 mg IM (30 mg/kg) toegediend heeft gekregen. Deze onbedoelde iatrogene



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

---

overdoseringen bij kinderen hebben geleid tot ademhalingsdepressie en verlengde sedatie. Een 2-jarig meisje ontwikkelde slechts minimale toxiciteit na het per ongeluk ontvangen van een 10-voudige ketamine dosis (20 mg/kg in plaats van 2 mg/kg)<sup>6</sup>.

Uit de casussen van ketamine overdoseringen komt naar voren dat bij uitsluitend ketamine gebruik, mortaliteit uitzonderlijk is. Doseringen waarbij toxiciteit optreedt kunnen sterk variëren door tolerantie bij patiënten die regelmatig ketamine gebruiken<sup>6</sup>.

## Kinetiek

### Absorptie

Ketamine hydrochloride is water en vetoplosbaar en kan dus op verschillende manieren toegediend worden. (IV, IM, SC, epiduraal, oraal, rectaal, transnasaal als ook intraperitonaal bij proefdieren).

Ketamine heeft een lage bindingscapaciteit aan plasma-eiwitten. Dit leidt tot een snelle opname door de hersenen en een snelle distributie<sup>5</sup>.

De biologische beschikbaarheid van orale of rectale toediening is max. 16-17%, van nasale toediening 50% en van intramusculaire toediening: max 90%<sup>1</sup>. De verschillen kunnen verklaard worden door gastro-intestinale absorptie en het first pass metabolisme.

### Tmax

Het piekeffect treedt bij IV toediening op na 1-5 minuten, bij IM toediening na 10-15 minuten en bij orale inname na 15-30 minuten<sup>5</sup>

### Vd

Vd = 2-4 l/kg.

### Eiwitbinding

De eiwitbinding bedraagt 12%.

### Eliminatie

Ketamine heeft een groot first pass effect in de lever. Ketamine en het minder potente afbraakproduct norketamine worden voor 80% renaal geklaard. CYP450 enzymen metaboliseren ketamine door demethylering, hydroxylering en glucuronidering, waarna het uitgescheiden wordt in de urine<sup>7</sup>. De lever klaart ketamine met een snelheid van ongeveer 14-22 ml/min/kg<sup>1</sup>. De eliminatie halfwaardetijd bedraagt 2-3 uur in volwassenen en 1-2 uur in kinderen.

### Halfwaardetijd

De plasmahalfwaardetijd bedraagt na IV toediening 10-15 minuten<sup>1</sup>. De eerste fase correspondeert klinisch met het anesthetische effect van ketamine. Deze werking wordt beëindigd door een herdistributie van ketamine uit de hersenen naar de perifere weefsels en door biotransformatie in de lever tot 4 metabolieten, waaronder de actieve metaboliet norketamine. De eliminatiehalfwaardetijd van ketamine bedraagt ongeveer 2,5 uur, die van norketamine ongeveer 4 uur. Wie ketamine snuift is ongeveer 20 minuten high. Door de korte halfwaardetijd van ketamine worden vaak meerdere doses gebruikt door misbruikers om het psychotrope effect te behouden<sup>8</sup>.

## Klinisch beeld

### Werkingsmechanisme



## Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Ketamine is een phencyclidine derivaat welke niet-competitief de NMDA-receptor blokkeert in de hersenen en het ruggenmerg<sup>1,5,9</sup>. Ketamine bindt in het NMDA-kanaal op de bindingsplaats voor phencyclidine. Daardoor wordt de glutamaat activatie door het NMDA-kanaal geremd. Verder heeft ketamine een sympathicomimetisch effect door zowel agonistische werking op  $\alpha$ - en  $\beta$ -receptoren als op catecholamine re-uptake blokkade. Het veroorzaakt een “dissociatieve anesthesie” gekarakteriseerd door sterke pijnstilling, verminderd bewustzijn en amnesie<sup>2,5</sup>. Patiënten lijken hierdoor wakker te zijn met geopende ogen en licht gedilateerde pupillen, terwijl cornea-, larynx- en pharynxreflexen intact zijn. De gebruiker is zich amper bewust van zijn omgeving, kan zich moeilijk bewegen en bevindt zich in een zogenaamde transdermale droomwereld, die overeenkomsten vertoont met een bijna-doodervaring. Dit kan een zeer heftige ervaring zijn, vooral bij onervaren gebruikers. Ketamine heeft ook een pijnstillend effect door de inhiberende werking op NO synthase<sup>5</sup>. NO is een neurotransmitter welke betrokken is bij pijnperceptie in het centrale en perifere zenuwstelsel.

Bij hoge doses is ketamine een sigma receptor agonist en kan het lethargie en coma veroorzaken. Tevens is het een acetylcholine receptor agonist en een GABA agonist bij hoge doses. Het zorgt dan voor nicotinerge en muscarinerge effecten en sedatie<sup>6</sup>.

De effecten van ketamine zijn dosisafhankelijk<sup>1</sup>. Bij een lichte intoxicatie zijn lethargie, euforie, hallucinaties, delirium, bizar en agressief gedrag, depersonalisatie, dronkenschap, een opwindend gevoel en nystagmus symptomen die voor kunnen komen. Soms treden speekselvloed, bronchorrhea of tranende ogen op.

Bij ernstige intoxicatie staan adrenerge symptomen op de voorgrond zoals hypertensie, tachycardie, hyperthermie, hyperreflectie, zweten en longoedeem. Ernstige intoxicatie kan resulteren in acidose, rhabdomyolyse, epileptische insulden, ademdepressie en hartstilstand<sup>1,2,8,10</sup>.

Ketamine geeft vasodilatatie van de cerebrale vaten en verhoogt de cerebrale bloedflow. Hierdoor kan hersenoedeem ontstaan met verhoogde intracranieële druk, convulsies en coma. De pupillen zijn soms paradoxaal vernauwd. Patiënten overlijden in het algemeen aan destructief gedrag, complicaties van hyperthermie (rhabdomyolyse, multiorgaan dysfunctie) of ventriculaire ritmestoornissen.

De primaire metaboliet norketamine is 0,2-0,33 keer zo potent als ketamine<sup>5</sup>. Norketamine concentraties zijn drie keer hoger na orale inname van ketamine in vergelijking met intraveneuze toediening. De metabolieten van norketamine worden renaal geklaard. Ketamine is uniek ten opzichte van andere anesthetica, omdat het stimulerend werkt op het cardiovasculaire systeem in plaats van remmend en de respiratoire onderdrukking mild is bij een lage dosering<sup>8</sup>.

Tijdens het ontwaken, of enige uren na het gebruik van ketamine, komen episoden voor met verwardheid of irrationeel gedrag, en levendige, vaak onaangename dromen met of zonder psychomotore activiteit. Soms is de patiënt niet in staat zich te bewegen. Gebruikers spreken dan van een ‘K-hole’<sup>1</sup>. Zelfs nadat de stof uit het lichaam verdwenen is, kan het gebruik leiden tot het opnieuw beleven van ervaringen uit het verleden (‘flashbacks’), hallucinaties, dysforie, onrust, slapeloosheid of desoriëntatie. Binnen 6 uur zijn de meeste patiënten asymptomatisch. Een typische misbruiker van ketamine is jong en presenteert zich met een verminderd bewustzijn, buikpijn, klachten mbt de lagere urinewegen, duizeligheid, gecombineerd met een onverklaarbare hoge bloeddruk of tachycardie<sup>11</sup>. Het wordt ook gebruikt als rapedrug met verwardheid als voornaamste symptoom.

Lange termijn effecten



## Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Indien ketamine regelmatig wordt gebruikt, kan een ontsteking van het urotheel en onderliggend bindweefsel optreden, met mogelijk ernstige langetermijnevolgen voor de urinewegen<sup>3,9,10</sup>. Symptomen als continue aandrang, dysurie en frequente mictie komen veelvuldig voor bij gebruik van ketamine als partydrug. Vroege herkenning van ketamine-gerelateerde urologische symptomen kan de schade beperken en ernstige pathologie aan de lage en hoge urinewegen voorkomen<sup>3</sup>. Meerdere mogelijke mechanismen worden beschreven, maar berusten vaak op een hypothese<sup>10</sup>.

### Differentiaaldiagnose

#### Toxicologisch:

Cocaïne, MDMA, amfetamine, GHB, phencyclidine (PCP), lyserginezuurdiethylamide (LSD), paddo intoxicatie, marihuana of anticholinergica.

Differentiaal diagnoses die gesteld kunnen worden zijn afhankelijk van de symptomen die gepresenteerd worden door een patiënt. Coma kan veroorzaakt worden door verschillende toxines, opioïden, alcoholen en sedatieve middelen. Agitatie en hallucinaties kunnen veroorzaakt worden door middelen als PCP, LSD, cocaïne en amfetaminen. Tevens kan het voorkomen als ontweningsverschijnsel na het staken van alcohol of kalmerende middelen.

#### Overige:

Psychiatrische en andere medische oorzaken zijn vaker etiologie van psychomotore agitatie dan dat een ketamine intoxicatie dat is. Focale neurologische symptomen, zoals nystagmus en ataxie, kunnen veroorzaakt worden door PCP, dextromethorfan, en anticonvulsiva zoals fenytoïne en carbamazepine<sup>12</sup>

### Bloedspiegelbepaling

Dit is in het algemeen niet zinvol. Er is geen correlatie tussen spiegel en klinisch effect en een concentratie is dus niet te gebruiken in de therapie<sup>12</sup>.

### Therapeutische doseringen<sup>13</sup>

#### *Als anestheticum IV:*

Volwassenen en kinderen vanaf 1 maand: inductie 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht in 60 sec. Zo nodig bij volwassenen voor onderhoud van de anesthesie een aanvullende injectie met de halve tot de hele inductiedosis. Bij leverfunctiestoornis moet verlaging van de dosering worden overwogen.

#### *Als anestheticum IM:*

Volwassenen inductie: 3,3-6,5 mg/kg lichaamsgewicht. Zo nodig voor onderhoud van de anesthesie een aanvullende injectie met de halve tot de hele inductiedosis.

Kinderen: vanaf 1 maand 3-5 mg/kg lichaamsgewicht eenmalig.

Bij leverfunctiestoornis moet verlaging van de dosering worden overwogen.

Bij ketamine misbruik worden vaak doseringen van 75-125 mg IM of SC toegediend, 60-250 mg intranasaal, 50-100 mg IV of 200-300 mg oraal<sup>14</sup>.

Dierstudies suggereren dat de combinatie van coffeïne en ketamine voor een verergering van de toxiciteit kan zorgen. Dit kan belangrijk zijn in het geval van ketamine misbruik in combinatie met het gebruik van energie drankjes<sup>15</sup>.



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Overige diagnostiek

Naast de standaard monitoring zouden de volgende labtesten uitgevoerd moeten worden bij een patiënt met een ketamine intoxicatie<sup>16</sup>:

- nierfunctie bepalen
- Glucose prikken om hypoglycemie uit te sluiten als oorzaak van de verandering in mentale status.

Indien een patiënt last heeft van spierrigiditeit en erg onrustig is na een ketamine overdosis, kan dat leiden tot rhabdomyolyse. Serum creatinine kinase en urine myoglobine moeten dan bepaald worden.

## Therapie

### 1. Opvang

De patiënt dient eerst volgens de ABCDE systematiek te worden opgevangen, waarbij de vitale functies worden ondersteund.

### 2. Absorptievermindering

Ketamine wordt meestal intranasaal, intramusculair of subcutaan toegediend. Maagspoelen of actieve kool zijn derhalve niet zinvol.

### 3. Eliminatieversnelling

Door de sterke lipofiliteit en groot verdelingsvolume is extracorporele eliminatieversnelling niet mogelijk. Ook is er geen rol weggelegd voor urine alkalinisatie.

### 4. Symptoombestrijding

De behandeling van een intoxicatie is symptomatisch. Endotracheale intubatie bij stridor of respiratoire insufficiëntie. Benzodiazepines bij epilepsie en om de hallucinaties te bestrijden. Indien insulpen blijven bestaan kunnen barbituraten of propofol toegediend worden.

Antipsychotica (haloperidol) bij psychiatrische verschijnselen. Lorazepam kan toegediend worden indien spierrelaxatie gewenst is. Bij hypertensie  $\alpha$ - of  $\beta$ -blokkade (eventueel combinatiepreparaat) of calcium antagonisten. Patiënten dienen in het ziekenhuis te blijven totdat de symptomen zich niet meer voordoen.

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Lorazepam	>18 jaar	0.5-2 mg elke 2 uur oraal of iv	Bij hallucinaties
	>18 jaar	4 mg iv per keer zn 1 x herhalen	Bij epilepsie
	>1 maand	0,05 mg/kg lich gewicht, max 1 mg	
	>18 jaar	0,5-2 mg elke 2 uur oraal of iv	Spierrelaxatie
Haloperidol	>18 jaar	0,5-7 mg per dag, max 15 mg per dag	Psychozen
	6-18 jaar	0.01-0.025 mg/kg per dag in 2-3 doses	

### 5. Antidotum

Er bestaat geen antidotum tegen ketamine.

## Auteurs

Darko Mitrovic, Ziekenhuisapotheker Tjongerschans Heerenveen, Klinisch farmacoloog io UMCG  
Prof dr D.J Touw UMCG



## Literatuur

- 1.M.P. Vroegop et al., Ketamine als partydrug, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2007;151:2039-2042.
- 2.G. Bokor et al., Ketamine: an update on its abuse, Journal of pharmacy practice, 2014;27:582-586.
- 3.A. Jansonius et al., Urologische symptomen bij ketaminegebruik, Nederlands tijdschrift voor geneeskunde, 2012;156:A4176.
- 4.P. M. Gahlinger, Club drugs: MDMA, Gamma-Hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and Ketamine, Academy of Family Physicians 2004;69:2619-2627.
- 5.F. Aroni et al., Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug, Journal of clinical pharmacology, 2009;49:957-964.
6. Micromedex
7. R. Kohrs et al., Ketamine: teaching an old drug new tricks. Anesthesia and Analgesia 1998; 87:1186.
- 8.B.R. Lalonde et al., Postmortem blood ketamine distribution in two fatalities, Journal of analytical toxicology, January/February 2004, Vol.28.
- 9.R.F. Bell, Ketamine for chronic noncancer pain: concerns regarding toxicity, Current opinion in supportive and palliative care, 2012;6:183-187.
- 10.C. Yiu-Cheung, Acute and chronic toxicity pattern in ketamine abusers in Hong Kong, Journal of medical toxicology, 2012;8:267-270.
- 11.SH Ng et al., Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases, Hong Kong Medical Journal, 2010;16:6-11.
- 12.UpToDate, ketamine, ketamine poisoning, differential diagnosis, geraadpleegd op 18-05-2016.
- 13.KNMP Kennisbank, Informatarium Medicamentorum, Esketamine, geraadpleegd op 18-05-2016.
14. Report on the Risk Assessment of Ketamine in the Framework of the Joint action on New Synthetic Drugs, European monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, September 2000.
15. H. HR. et al., Behavioral and toxic interaction profile of ketamine in combination with caffeine. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology 2009; 104:379.
- 16.UpToDate, ketamine, ketamine poisoning, laboratory evaluation.

## Bijlagen

## Revisie