

Ketamine

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	3
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	5
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	5
Auteurs	5
Literatuur.....	7
Bijlagen	7
Revisie	8

Algemeen

Ketamine is een fencyclidine derivaat dat in de jaren 60 is gesynthetiseerd met als doel het te gebruiken als een anestheticum.¹ Ketamine is een relatief veilig anestheticum want het onderdrukt de ademhaling niet en geeft een verhoging van de bloeddruk en de hartslag. Een belangrijk nadeel vormen de hallucinaties en nachtmerries tijdens het bijkomen uit de narcose.^{1,2} Vanwege de combinatie van deze stimulerende en geestverruimende eigenschappen lijkt het enigszins op ecstasy en wordt het al sinds de jaren 70 ook als genotmiddel gebruikt.¹⁻³ In veel landen is ketamine (racemisch mengsel R/S) geregistreerd als anestheticum, in Nederland is alleen S-ketamine (generieke naam: esketamine) geregistreerd als anestheticum. Het wordt met name toegepast bij de inductie en het onderhouden van algehele anesthesie bij kortdurende diagnostische procedures en kleine operatieve ingrepen die geen spierrelaxatie behoeven.⁴ Behalve als anestheticum is S-ketamine in de vorm van neusspray geregistreerd voor de behandeling van een therapieresistente depressie. Het wordt ook off-label voorgeschreven als analgeticum bij patiënten met kankerpijn, ter verbetering van opioïde pijnstilling en ter verlaging van de opioïdebehoefte bij pijn.⁵

De relatieve dosering S-ketamine versus ketamine (R/S) bedraagt ca 1:2, de in de monografie genoemde doseringen in mg/kg hebben betrekking op ketamine (R/S) tenzij anders vermeld. Bij een overdosering met S-ketamine dient de toegediende of ingenomen dosering te worden verdubbeld om te kunnen vergelijken met de genoemde doseringen ketamine. R-ketamine draagt maar beperkt of niet bij aan de psychedelische en dissociatieve effecten.

Preparaten

Ketamine is een racemisch mengsel wat bestaat uit twee enantiomeren, S-ketamine en R-ketamine. Deze enantiomeren hebben verschillende farmacologische en klinische effecten, dat heeft er toe geleid dat. S-ketamine ook als apart preparaat op de markt is gebracht.^{2,6} Het is primair beschikbaar in vloeibare vorm, maar wordt tot poedervorm gedroogd voor intranasaal gebruik.⁴

Productoverzicht

Spravato (Esketamine) neusspray 28 mg

Esketamine drank 10 mg/ml

Esketamine ampullen van 25 en 250 mg

Esketiv (esketamine) ampullen van 25, 100 en 250 mg

Ketanest-S (esketamine) ampullen van 25, 100 en 250 mg

Synoniemen

Esketamine, S-ketamine, Ketalar, Ketaject, Spravato, Ketaset.²

Als partydrug / genotsmiddel: K, Ket, Keta, special K, vitamine K, Kit Kat, Super K, Lady K, Jet, Super Acid, Bump, Special LA Coke, Cat Valium, Keller, Barry Kettle, HOSS, The Hoos, Hossalar, kurdamin en tranq.^{1-3,7,8}

Toxische dosis

Uit onderzoek bij intoxicaties waarbij ketamine is gebruikt komt naar voren dat bij een intoxicatie met uitsluitend ketamine mortaliteit uitzonderlijk is.^{1,3,9,10} Er is beperkte literatuur beschikbaar ten aanzien van overdoseringen met alleen ketamine. In medische setting zijn enkele gevallen bekend bij kinderen waarbij 5 tot 100 keer de voorgeschreven intraveneuze dosis werd gegeven, variërend van 10mg/kg tot 50mg/kg. Deze iatrogene overdoseringen bij kinderen hebben geleid tot ademhalingsdepressie en verlengde sedatie zonder fatale afloop.¹¹ Er is een casus bekend van een 65-jarige man die als anestheticum een 10 keer hogere dosis intraveneuze ketamine kreeg toegediend dan voorgeschreven, een totale dosering van 950mg. Behoudens een verlengde sedatie waarvoor langere intubatie werden er geen complicaties waargenomen.¹²

In de literatuur zijn verder enkele casus met fatale afloop beschreven als gevolg van intentionele overdoseringen dan wel reactief gebruik. Dit betreft een casus van een 18-jarige man die dood is aangetroffen na een meerdere intramusculaire toedieningen met in totaal 1 gram ketamine en een casus van een 31-jarige vrouw met een geschatte intraveneuze overdosering met 900mg.¹⁰

Een dodelijke dosis ketamine wordt geschat op 10 keer de anesthesische dosis, wat neerkomt op 5-10mg/kg intraveneus of 33-66mg/kg intramusculair.³ Het verschil tussen de beschreven casuïstiek in de literatuur met en zonder fatale afloop lijkt met name te zitten in de setting waarin de overdosering plaats vindt. In medische setting waarbij ondersteuning, door bijvoorbeeld intubatie, en monitoring plaats vindt neemt de mortaliteit af. Doseringen waarbij toxiciteit optreedt kunnen daarnaast sterk variëren door tolerantie bij patiënten die regelmatig ketamine gebruiken en/of andere middelen gebruiken.⁹

De combinatie met andere middelen verhoogd wel het risico op mortaliteit.^{3,10} Zo kan het gecombineerd gebruik met alcohol of downers, zoals opiaten, wel onderdrukking van de ademhaling geven. Omdat ketamine een zwak indirect sympaticomimeticum is, geeft de combinatie met stimulantia, zoals amfetamine of cocaïne, een toegenomen kans op ernstige tachycardie, ritmestoornissen en hypertensie dit kan extra riskant zijn voor personen met hart- en vaatziekten.^{3,13} De gevolgen van een intoxicatie zoals destructief

TOXICOLOGIE.ORG

gedrag en ventriculaire stoornissen kunnen leiden tot overlijden, wat bij uitsluitend het gebruik van ketamine uitzonderlijk is.^{1,3,9,10}

Kinetiek

Absorptie

Ketamine hydrochloride is zowel water en vetoplosbaar, waardoor het op verschillende manieren toegediend kan worden (intraveneus, intramusculair, subcutaan, intranasaal, oraal en rectaal). Ketamine heeft een lage bindingscapaciteit aan plasma-eiwitten en dit zorgt voor een snelle passage van de bloeds-hersensbarrière.^{2,6} De biologische beschikbaarheid verschilt per toedieningswijze. Ten opzichte van 100% bij de intraveneuze toediening, is de biologische beschikbaarheid gemiddeld 25-50% bij intranasale toediening en maximaal 10-20% bij de orale toediening.^{1,2}

Tmax

De plasmaconcentratie is gemiddeld na 1 tot 5 minuten maximaal bij intraveneuze toediening.⁶ Bij intramusculaire toediening is de plasmaconcentratie gemiddeld na 15 tot 30 minuten maximaal, bij nasale toediening na gemiddeld 20 tot 40 minuten en bij orale toediening gemiddeld 30.^{4,14,15}

Vd

Vd = 2,5-3,5 l/kg.¹⁶

Eiwitbinding

De eiwitbinding bedraagt 10-47%.⁴

Eliminatie

Ketamine ondergaat een groot first pass effect in de lever. Het wordt in de lever omgezet in vier metabolieten, waaronder norketamine. Norketamine is een actieve metaboliet met een farmacologische activiteit van ongeveer 33% ten opzichte van de moederstof. Cytochroom P450 speelt bij deze omzetting een rol, waarbij CYP3A4 in belangrijke mate en CYP2B6 en CYP2C9 in mindere mate verantwoordelijk zijn voor de N-demethylering van ketamine naar norketamine.^{2,4} De klaring door de lever vindt plaats met een snelheid van 14-22 ml/min/kg.¹⁶ Ketamine en de secundaire metabolieten worden voor 80% renaal geklaard.² De renale klaring vindt plaats met een snelheid van ongeveer van 12 tot 17ml/min/kg.¹⁴

Halfwaardetijd

Ketamine heeft na intraveneuze toediening een α -halfwaardetijd van 2 tot 4 minuten. Deze eerste fase correspondeert klinisch met het anesthesische 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. Dit wordt gedefinieerd als de β -halfwaardetijd en is gemiddeld 2,5 uur.^{2,17} De eliminatie halfwaardetijd is gemiddeld 2 tot 3 uur en van norketamine gemiddeld 4 uur in volwassenen.^{1,2,8} Door de korte halfwaardetijd van ketamine worden vaak meerdere doses gebruikt door misbruikers om het psychotrope effect te behouden.^{18,19}

Klinisch beeld

Werkingsmechanismen

Ketamine is een N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor antagonist, Door binding van ketamine aan de NMDA-receptor wordt de glutamaat activatie door het NMDA-kanaal geremd. Ketamine heeft nog verschillende andere effecten: een agonistische werking op alfa- en bèta-receptoren, wat een sympathicomimetisch uitwerking geeft, een agonerende werking op dopamine-2-, gamma-aminoboterzuur (GABA)-, kappa-, en sigma-receptoren en een antagonerende werking op serotonine- en anticholinerge

TOXICOLOGIE.ORG

receptoren. Het zorgt daarmee onder andere voor verhoging van de hartslag en bloeddruk, sedatieve, analgetische en antidepressieve effecten.^{1,2,6}

Acute bijwerkingen

De effecten van ketamine zijn dosisafhankelijk. Een lage dosering, die bijvoorbeeld gebruik wordt bij de behandeling van depressie, geeft bijwerkingen als dissociatieve symptomen, euforie, angst, hoofdpijn, duizeligheid, een verhoogde bloeddruk, wazig zien, misselijkheid, slaperigheid en een verhoogde hartslag. Er kan ook een nystagmus worden waargenomen.^{1,5,20}

Bij hogere doseringen, gerelateerd met misbruik van ketamine, kan er tevens sprake zijn van agitatie, fysieke ontremming, hemodynamische instabiliteit, hyperthermie en hyperreflexie. Door gebruikers wordt de "K-hole" beschreven, waarbij de betreffende persoon niet kan communiceren door de dissociatieve symptomen en daarbij levendige dromen kan hebben of de ervaring buiten het lichaam te zijn en niet te kunnen reageren op externe stimuli.^{1,5,20}

Er kan bij een ernstige intoxicatie kan er een, acidose, longoedeem, rbdomyolyse, epileptische insulten, ademdepressie en een hartstilstand optreden.^{1,5,19,20}

De meeste van deze bijwerkingen treden acuut of binnen of binnen enige uren na het gebruik op, zijn van korte duur gezien de korte halfwaardetijd en herstellen vanzelf.^{1,5}

Lange termijn bijwerkingen

Bij regelmatig gebruik veroorzaakt ketamine een ontsteking van het urotheel en onderliggend bindweefsel, met mogelijk ernstige langetermijnevolgen voor de urinewegen. 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. De enige behandeling is het staken van het ketaminegebruik naast de sympatomatische behandeling van de urologische klachten.⁷

Differentiaal diagnose

De differentiaal diagnoses die gesteld kunnen worden zijn afhankelijk van de voorgeschiedenis en de symptomen die gepresenteerd worden door een patiënt.

Toxicologisch ^{8,21}

- Cocaine, MDMA (ecstasy), amfetamine(n), gamma-hydroxyboterzuur (GHB), gamma-butyrolacton (GBL), phencyclidine (PCP), lyserginezuurdiethylamide (LSD), paddo's, marihuana of anticholinergica. Onttrekking van alcohol of dempende middelen.
- 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 amfetamine(n).
- Focale neurologische symptomen, zoals nystagmus en ataxie, kunnen veroorzaakt worden door PCP, dextromethorfan en anticonvulsiva (fenytoïne en carbamazepine).

Somatisch ^{8,21}

- Hypoglykemie, stofwisselingsziekte, epilepsie, intracraniale bloedingen of laesies, meningitis of oogaandoeningen,
- Coma kan veroorzaakt worden door neurologisch trauma, hypoglykemie en hypoxie
- Denk bij uitgesproken hoofdpijn, een gedaald bewustzijn en focale neurologische tekenen aan intracraniale bloedingen of laesies.

Psychiatrisch ^{8,21}

- Psychose, manie, paniekstoornis, acute stressstoornis en een persoonlijkheidsstoornis (Borderline, cluster B) en dementie.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

De diagnose van ketamine-intoxicatie is gebaseerd op het verhaal en klinisch beeld. Er is een beperkte correlatie tussen de concentratie van een ketamine bloedspiegel en het klinisch effect, derhalve is een spiegelbepaling niet zinvol.⁸

Toxicologiescreening: de meeste urine screeningstesten bepalen ketamine niet standaard mee. Ketamine (en metaboliet norketamine) zijn op aanvraag aantoonbaar in urine en bloed mbv immunoassay en/of LCMS.^{8,21}

Overige diagnostiek

Naast de standaard monitoring moet de volgende aanvullende diagnostiek uitgevoerd worden bij een patiënt met (de verdenking op) een ketamine intoxicatie:

..

- Bloedonderzoek: elektrolyten (natrium, kalium, calcium), glucose, nier- en leverfunctie (albumine, bilirubine en de stollingstijden PT en APTT), leverenzymen (ALAT, ASAT, γ GT en AF) en het creatininekinase (CK).^{8,21}
- ECG op indicatie.^{8,21}

Therapie

1. Algemeen

De patiënt dient volgens de ABCDE systematiek te worden opgevangen. Screen iedere patiënt met (de verdenking op) een intoxicatie somatisch. Gezien de farmacokinetiek en -dynamiek van ketamine, zal bij een intoxicatie met alleen ketamine een opname meestal niet noodzakelijk zijn.

2. Absorptievermindering

Het toedienen van actief kool of maagspoelen zijn zelden geïndiceerd. Ketamine wordt bij oneigenlijk gebruik meestal intranasaal gebruikt en soms intraveneus of intramusculair toegediend.⁸ Binnen 1 uur na orale inname van zeer grote hoeveelheden en eventueel andere middelen kan actief kool (gemiddeld 1 g/kg tot maximaal 50 gram) toegediend worden.²²

3. Eliminatieversnelling

Door de sterke lipofiliteit en groot verdelingsvolume is extracorporele eliminatieversnelling niet mogelijk. Ook is er geen rol weggelegd voor urine alkalinisatie.^{8,22}

4. Symptoombestrijding

Ketamine kan enige ademdepressie en apneus geven.. Zelden is intubatie nodig, maar dit moet wel overwogen worden bij patiënten met forse overdoseringen die mogelijk een langere periode met ademhalingsdepressie kunnen hebben.^{8,21,22,23}

De behandeling van een intoxicatie is verder symptomatisch. De symptomen duren doorgaans tussen de 15 minuten en enkele uren. Langdurige zorg is zelden nodig bij een intoxicatie met uitsluitend ketamine.

- Een epileptisch insult kan gecoupeerd worden met benzodiazepinen (zie tabel 1). Indien insulten blijven bestaan kunnen barbituraten of propofol toegediend worden.⁸
- Psychomotore agitatie kan behandeld worden met benzodiazepinen (zie tabel 1).^{8,21}

TOXICOLOGIE.ORG

- Bij psychose of manie kan een antipsychoticum eventueel icm promethazine worden gegeven (zie tabel 1).²¹
- Hypertensie en een tachycardie bij een geagiteerde patiënt kunnen reageren op sedativa zoals benzodiazepinen. Indien er sprake is van een ernstige hypertensie kan dit een farmcologische interventie vereisen (bijv. nicardipine of labetalol).^{8,22}

Indien er sprake is van een stabiele situatie, de symptomatologie afneemt en er geen ondersteuning meer noodzakelijk is kan in overleg met naasten overwogen om de patiënt met ontslag te laten gaan.

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen ^{21,23}

Indicatie	Geneesmiddel	Dosering
Psychomotore agitatie	Lorazepam	Lorazepam 1-5mg oraal, i.m. of i.v. zo nodig per 2 uur herhalen*
Epilepsie	Midazolam	Midazolam 5mg i.v. zo nodig herhalen of 10mg oromucosaal, of nasaal.
	Diazepam	Diazepam 10mg/keer rectaal bij onvoldoende werking 20mg/keer. Zo nodig na 10 minuten herhalen
Psychose of manie	1 ^e keuze: Haloperidol / Promethazine	Haloperidol 5mg (max 10mg per 24 uur) + promethazine 50mg**; doseringen gelijk voor oraal, i.m. en i.v.
	2 ^{de} Keuze: Olanzapine	Olanzapine 10mg oraal per uur herhalen (max 30mg/24uur); Indien olanzapine 10mg i.m. dan per 2 uur herhalen (max 30mg/24 uur).

Na ingrijpmedicatie: monitor sedatiegraad op indicatie ook ademhaling, pols en RR.

* Bij geen effect, op geleide van het beeld vaker en met hogere dosis herhalen, heler op verdelingsvolume en leeftijd. Houd rekening met mogelijke kruistolerantie benzodiazepinen en alcohol.

** Haloperidol/promethazine:

- Bij onvoldoende effect na 30 minuten tot 1 uur: haloperidol niet herhalen, maar 25-50 promethazine geven als monotherapie.
- Indien geen haloperidol met promethazine is gebruikt: lorazepam 1-2mg oraal of parenteraal toevoegen, cave minimaal 2 uur voor/na olanzapine i.m.

5. Antidotum

Er bestaat geen antidotum tegen ketamine.²²

Auteurs

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

Literatuur

1. Vroegop MP, et al., Ketamine als partydrug, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2007;151:2039-2042.
2. Sinner B, et al., Ketamine. Handb Exp Pharmacol. 2008;182:313-33.
3. Vervaeke H, et al., Het gebruik van overige tripmiddelen. In: Alcohol en drugs, gebruik en misbruik. Houten, 2008.
4. KNMP Kennisbank, Informatorium Medicamentorum, Esketamine. Peildatum: 12-12-2022.
5. Smith-Apeldoorn SY, et al., Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. Tijdschr Psychiatr. 2020;62:629-639.
6. Aroni F, et al., Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug, Journal of clinical pharmacology, 2009;49:957-964.
7. Jansonius A, et al., Urologische symptomen bij ketaminegebruik, Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2012;156:A4176.
8. UpToDate, ketamine, ketamine poisoning. Peildatum: 12-12-2022
9. Darke S, et al., Characteristics and circumstances of death related to the self-administration of ketamine. Addiction. 2021;116:339-45
10. Corkery JM, et al., Recreational ketamine-related deaths notified to the National Programme on Substance Abuse Deaths, England, 1997-2019. J Psychopharmacol. 2021;35:1324-1348.
11. Green SM, et al., Inadvertent ketamine overdose in children: clinical manifestations and outcome. Ann Emerg Med. 1999;34:492-7.
12. Warner LL, et al., Accidental Ketamine Overdose on Induction of General Anesthesia. Am J Case Rep. 2018;19:10-12.
13. Hayase T, et al., Behavioral effects of ketamine and toxic interactions with psychostimulants. BMC Neurosci. 2006;16;7:25.
14. Grant IS, et al., Ketamine disposition in children and adults. Br J Anaesth 1983;55:1107-1111.
15. Grant IS, et al., Pharmacokinetics and analgesic effects of IM and oral ketamine. Br J Anaesth 1981; 53:805-810.
16. Mather LE, et al., Chirality in anaesthesia--ropivacaine, ketamine and thiopentone. Curr Opin Anaesthesiol. 1998;11:383-90.
17. Product Information: KETALAR(R) intravenous, intramuscular injection, ketamine HCl intravenous, intramuscular injection. Par Pharmaceutical (per FDA), Chestnut Ridge, NY, 2020.
18. Wolff K, et al., Ketamine : from medicine to misuse. CNS Drugs. 2006;20:199-218.
19. B.R. Lalonde et al., Postmortem blood ketamine distribution in two fatalities, Journal of Analytical toxicology. 2004;28.
20. Yavi M, et al., Ketamine treatment for depression: a review. Discov Ment Health. 2022;2:9.
21. Luykx JJ, et al., Acute Psychiatrie, tweede herziene druk. Bohn Stafleu van Loghem, 2017.
22. Orhurhu J, et al., Ketamine Toxicity. In Statpearls. Stapearl Publishing gedateerd van april 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541087/>
23. Farmaceutisch Kompas, epilepsie (driegende status epilepticus). Peildatum 12-12-2022. [epilepsie \(farmacotherapeutischkompas.nl\)](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl)
- 24 P.Zanos et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. Pharmacol Rev 2018; 70:621-660.

Bijlagen

Geen.

Revisie

M. van Verseveld, AIOS Psychiatrie
Prof. Dr. C (Kees) Kramers, internist-klinisch farmacoloog