

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/51799>

Please be advised that this information was generated on 2021-01-23 and may be subject to change.

## Ketamine als partydrug

M.P.Vroegop, R.T.M.van Dongen, B.Vantroyen en C.Kramers

- Ketamine is in een nieuwe, gemakkelijk te verkrijgen partydrug. Het is daarom mogelijk dat artsen in toenemende mate met gebruikers met medische problemen geconfronteerd zullen worden.
- Er zijn tot nu toe nog betrekkelijk weinig ketamine-intoxicaties met dodelijke uitkomst gerapporteerd.
- Ketamine is sterk hallucinogeen en kan zelfs weken nadat het uit het lichaam verdwenen is nog vervelende 'flashbacks' veroorzaken.
- Ketamine heeft een korte halfwaardetijd; de eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 2,5 h. Het kan bij ernstige intoxicatie resulteren in aspiratie, acidose, rhabdomyolyse, epileptische insulten, ademdepressie en hartstilstand.
- Ketamine wordt als partydrug vaak in combinatie met andere drugs gebruikt. Daardoor neemt de kans op onvoorziene effecten toe.
- Binnen de anesthesie wordt ketamine gebruikt bij kortdurende chirurgische ingrepen, voor sedatie en analgesie. Tevens wordt het steeds vaker ingezet als pijnstiller bij patiënten die niet goed reageren op opioïden.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:2039-42

Iedere zoveel jaar verschijnt er een nieuwe partydrug op de markt. Begin jaren negentig van de vorige eeuw werd 3,4-methyleendioxyamfetamine (ecstasy of XTC) in Nederland populair en eind jaren negentig kwam gammahydroxyboterzuur (GHB) in zwang.<sup>1, 2</sup> Ketamine is de volgende partydrug die ons land kan veroveren. Als voorbeeld geven wij de volgende casusbeschrijving.

Een meisje van 14 jaar werd door haar ouders naar de afdeling Spoedeisende Hulp gebracht omdat zij zich eigenaardig gedroeg. Die middag was zij met haar vriendinnetje uit geweest. Zij was angstig en had visuele hallucinaties. Nu en dan was zij verward, maar soms ook helder. Zij beweerde geen alcohol of drugs te hebben gebruikt. Bij onderzoek werden er, afgezien van het gedrag en een tachycardie, geen afwijkingen gevonden. Omdat men onder andere aan een intoxicatie dacht, werd er een toxicologische screening van de urine gedaan. Deze gaf een negatieve uitslag voor cocaïne, opiaten, cannabis, benzodiazepinen en amfetaminen. Op het moment dat deze resultaten bekend werden, werd

het vriendinnetje met wie zij die middag uit was, met gelijksoortige symptomen binnengebracht op de afdeling. Er werd nu een additionele toxicologische analyse ingezet op bloed en urine, waaruit bleek dat beide meisjes onder invloed van ketamine waren. Na enkele uren knapte het beeld bij beiden spontaan op. Het bleek dat een oudere 'vriend' hun het middel had toegediend ter voorbereiding van een verkrachting onder bedwelming ('rape date'). Toen zij beiden vreemd gingen doen, had hij hen buitengezet zonder zijn plannen uit te voeren.

Op dit moment wordt er in het gebruik van ketamine geen duidelijke toename waargenomen, al realiseert men zich dat de beschikbare gegevens incompleet zijn (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; <http://ar2006.emcdda.europa.eu/nl/page001-nl.html>). De VS gaan ons ook hierin voor.

Hoewel de landelijke pers in 2001 al in een artikel vermeldde dat in de VS 67 sterfgevallen bekend zijn van gebruik van ketamine als partydrug,<sup>3</sup> zijn er relatief weinig ketamine-intoxicaties met een dodelijke uitkomst gedocumenteerd.<sup>4</sup> Partydrugs worden, de naam zegt het al, vooral op 'raves' of houseparty's gebruikt. Dit zijn dansfeesten waar een groot aantal, voornamelijk jeugdige, mensen danst op hoogfrequente, zeer luide elektronische muziek. Daarbij worden vaak veel stimulerende drugs gebruikt, zoals ecstasy en amfetaminen, maar ook het geestverruimende ketamine.<sup>5</sup>

Ketamine wordt vanwege deze eigenschappen ook gebruikt door zogenaamde psychonauten. Deze personen zijn vaak ouder dan partybezoekers en gebruiken hallucinogene

---

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Spoedeisende Hulp: hr.M.P.Vroegop, assistent-geneeskundige.

Afd. Anesthesiologie, Pijnbehandelcentrum: hr.R.T.M.van Dongen, anesthesioloog.

Afd. Farmacologie-Toxicologie: hr.dr.C.Kramers, internist-klinisch farmacoloog.

Christelijk Algemeen Ziekenhuis Midden-Limburg, afd. Interne Geneeskunde, Hasselt, België.

Mw.dr.B.Vantroyen, internist-urgentiearts.

Correspondentieadres: hr.dr.C.Kramers (c.kramers@pharmtox.umcn.nl).

middelen om in kleine kring bijzondere bewustzijnsveranderingen mee te maken. Ketamine is gemakkelijk verkrijgbaar en ruim voorhanden. Zo wordt door dierenartsen ketamine gebruikt vanwege het voordeel dat er, mits in juiste dosering gebruikt, geen respiratoire ondersteuning nodig is tijdens een operatieve ingreep.<sup>6</sup> Ook wordt het vanuit anesthesie-afdelingen in ziekenhuizen verkregen.

Net als GHB is ketamine van oorsprong een narcosemiddel. Het is ontwikkeld vanuit fencyclidine in de jaren zestig van de vorige eeuw met als doel het te gebruiken als een anesthesiemiddel.<sup>7</sup> De stof heeft echter vervelende, hallucinogene bijwerkingen, waardoor het binnen de anesthesiologie voor veel indicaties verdrongen is door andere middelen. Wel wordt het meer en meer toegepast als pijnstillend. Ketamine valt onder de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening en mag daardoor alleen voorgeschreven en toegepast worden door artsen.

Omdat ketamine een genotmiddel in opkomst is, is het herkennen van de gewenste en ongewenste effecten noodzakelijk, naast het onderkennen van een eventuele overdosering, om in gevallen van een intoxicatie een diagnose en zo mogelijk behandeling in te kunnen stellen.

#### FARMACOKINETIEK EN -DYNAMIEK VAN KETAMINE

Ketamine is een racemisch mengsel van S(+)-ketamine en R(-)-ketamine. Het is al lang bekend dat het pijnstillend effect vooral door S(+)-ketamine tot stand komt en dat de hallucinogene effecten meer op de voorgrond staan bij R(-)-ketamine.<sup>8</sup> Dit heeft ertoe geleid dat de laatste jaren nog slechts S(+)-ketamine (generieke naam: esketamine) in de kliniek wordt toegepast. De kinetiek van beide stereo-enantiomeren ontloopt elkaar niet veel.<sup>9</sup> Ketamine is verkrijgbaar in poedervorm of in vloeibare vorm. Het poeder wordt meestal oraal of nasaal ingenomen en de vloeistof wordt intraveneus, intramusculair of subcutaan toegediend. De biologische beschikbaarheid van oraal en nasaal ingenomen ketamine is respectievelijk 17 en 50%, terwijl deze na intramusculaire toediening 90% bedraagt (Pfizer. Bijsluiter tekst Ketanest-S. Geneesmiddelenrepertorium. Zie: [www.geneesmiddelenrepertorium.nl/079\\_ketan\\_22550.html](http://www.geneesmiddelenrepertorium.nl/079_ketan_22550.html)).<sup>10 11</sup> Bij intramusculaire toediening is de plasmaconcentratie maximaal 5-30 min na toediening, afhankelijk van de dosering. Het verdelingsvolume is ongeveer 2,5-3,5 l/kg.<sup>9</sup>

Na intraveneuze toediening vertoont de ketamineconcentratie-tijdcurve een initiële stijging; de plasmahalftwaardetijd bedraagt op dat moment 10-15 min. 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.<sup>12</sup> De eliminatiehalftwaardetijd van ketamine bedraagt ongeveer 2,5 h,

die van norketamine ongeveer 4 h. Klaring vindt plaats door de lever met een snelheid van ongeveer 14-22 ml/min/kg.<sup>9</sup>

#### KETAMINE ALS DRUG OF PARTYDRUG; INTOXICATIEVERSCHIJNSELEN

Ketamine is gemakkelijk verkrijgbaar en niet duur.<sup>7</sup> Door gebruikers wordt het aangeduid als 'special K' of als 'vitamine K'. Als partydrug is ketamine verkrijgbaar in de vorm van ketamine-HCl; het wordt dan vaak gesnoven. Meestal wordt het racemaat gebruikt. Wie ketamine snuift, is ongeveer 20 min high.

Door een directe werking op de hersenschors en het limbische systeem zorgt ketamine voor een toestand waarbij de patiënt zich moeilijker kan bewegen en gedissocieerd is van zijn omgeving. Het middel is sterk hallucinogeen. Het heeft tevens een indirect sympathicomimetisch effect, met verhoging van bloeddruk en hartfrequentie. Vanwege de combinatie van indirecte sympathicomimetische, stimulerende effecten en geestverruimende effecten lijkt het enigszins op ecstasy, hoewel bij ketamine de hallucinogene effecten veel sterker op de voorgrond staan.

De ondervonden effecten van ketamine zijn dosisafhankelijk.<sup>13</sup> Een lage dosering geeft een gevoel van dronkenschap, euforie, depersonalisatie, verminderde pijnperceptie en sympathische stimulatie; de arts kan nystagmus waarnemen.<sup>14</sup> Ook wordt door gebruikers beschreven dat zij ervaren zich buiten hun lichaam te bevinden ('out of body'-ervaring), hetgeen zeer beangstigend kan zijn. Bij toegenomen doses zijn er tevens agitatie, fysieke ontremming, hypertensie, tachycardie, hyperthermie en hyperreflexie.

Ernstige intoxicatie kan resulteren in aspiratie, acidose, rhabdomyolyse, epileptische insulten, ademdepressie en hartstilstand.<sup>13 15</sup> De behandeling van een ademstilstand bestaat uit mechanische ondersteuning van de ademhaling tot de spontane ademhaling weer is hersteld.<sup>13</sup> Convulsies moeten worden behandeld met intraveneuze toediening van diazepam, eventueel bij onvoldoende werking wordt fenytoïne of fenobarbital aanbevolen. Daarnaast is het aan te bevelen om personen met een ketamine-intoxicatie te plaatsen in een rustige ruimte met minimale stimuli. Door de korte halfwaardetijd zal een intoxicatie niet lang problemen opleveren.

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>16</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.

**Combinatie met andere middelen.** Zoals alle recreatieve middelen wordt ketamine vaak in combinatie met andere drugs gebruikt. Dit verhoogt de kans op onvoorziene effecten en overdosering. Riskante combinaties zijn die met alcohol, benzodiazepinen en GHB, vanwege hun sedatieve eigenschappen. Omdat ketamine een zwak indirect sympathicomimeticum is, geeft combinatie met stimulantia zoals cocaïne of amfetaminen een toegenomen kans op ernstige tachycardie, ritmestoornissen, hypertensie en hyperthermie.<sup>17</sup>

#### REGULIERE TOEPASSINGEN VAN KETAMINE

**Anesthesie.** Binnen de geneeskunde wordt de S(+)-enantiomeer van ketamine gebruikt. Het wordt binnen de anesthesie toegepast bij de inductie en het onderhouden van algemene anesthesie bij kortdurende chirurgische procedures, wanneer cardiovasculaire depressie voorkomen moet worden, bijvoorbeeld bij hypotensie, hypovolemie, cardiomyopathie, constrictieve pericarditis of aortaklepstenose. Daarnaast wordt het gebruikt voor sedatie en lichte analgesie.<sup>12</sup>

Bij een juiste dosering worden bloeddruk en spontane ademhaling niet beïnvloed tijdens het gebruik van ketamine. Dat is ook de reden dat het middel zo populair is onder dierenartsen. Verder is uit experimenteel onderzoek gebleken dat ketamine een neuroprotectief effect heeft,<sup>18</sup> en daarom wordt het wel gebruikt bij intensivere patiënten met letsel van hersenen of ruggenmerg.<sup>12</sup> Echter, de klinische relevantie van dit neuroprotectieve effect staat geenszins vast.<sup>19 20</sup>

**Pijnstilling.** Het analgetische effect van ketamine treedt op bij een lagere dosering dan de dissociatieve anesthesie en houdt langer aan. Deze gewenste farmacologische effecten worden toegeschreven aan de blokkade van de N-methyl-D-aspartaat(NMDA)-receptoren door ketamine.<sup>21</sup>

Ketamine wordt als adjuvante pijnstilling bij patiënten met kanker gebruikt, al is het nog geen uitgemaakte zaak of het daarbij een meerwaarde heeft.<sup>22</sup> Een lage dosering ketamine die continu intraveneus wordt toegediend, kan analgesie geven met minimale cardiovasculaire of neurologische bijwerkingen.<sup>23</sup> Infusiesnelheden oplopend van 0,1-0,5 mg/kg/h, opgetitreerd tot het optreden van sedatieve effecten, worden gebruikt om patiënten te behandelen met onbehandelbare pijn, die ongevoelig is geworden voor opioïden. Tijdens de titratie van ketamine kan de dosering van opioïden worden teruggebracht, soms wel met 90%.<sup>21</sup> Het wordt vooral toegepast als er tolerantie voor opioïden bestaat of door opioïden geïnduceerde pijn, waarbij de veronderstelling is dat langdurige toediening van hoge doseringen van opioïden juist pijn veroorzaakt.<sup>24 25</sup> Ook in deze omstandigheden is ketamine niet geheel vrij van bijwerkingen, zoals een lichte sedatie, dysforie en hallucinaties.<sup>21</sup>

#### CONCLUSIE

Ketamine is een nieuwe loot aan de steeds groeiende boom van partydrugs. Het is mogelijk dat artsen in toenemende mate met gebruikers van dit middel geconfronteerd zullen worden. Ketamine combineert sterk hallucinogene met stimulerende effecten, maar is in hoge doseringen dempend. De meest voorkomende problemen zijn ernstige hallucinogene en beangstigende effecten tijdens en na gebruik. Echter, ook de stimulerende effecten kunnen problemen geven, in de vorm van agitatie, hypertensie, tachycardie en hyperthermie. Naast illegaal gebruik is er toenemende medische toepassing als pijnstillers, waar opioïden tekortschieten vanwege bijwerkingen, tolerantie of opioïdgeïnduceerde pijn.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 3 april 2007

---

#### Literatuur

- 1 Brussel GHA van. XTC, een nieuwe soft drug. Ned Tijdschr Geneesk. 1991;135:2062-3.
- 2 Elshove-Bolk J, Ibelings MG, Frissen PHJ. Druggerelateerde problemen op een afdeling Spoedeisende Hulp in het centrum van Amsterdam, juni-november 2000. Ned Tijdschr Geneesk. 2002;146:903-6.
- 3 Westdorp J. Fatale partydrug in opmars. De Telegraaf juli 14 2001.
- 4 Lalonde BR, Wallage HR. Postmortem blood ketamine distribution in two fatalities. J Anal Toxicol. 2004;28:71-4.
- 5 Weir E. Raves: a review of the culture, the drugs and the prevention of harm. CMAJ. 2000;162:1843-8.
- 6 Sap R, Hellebrekers LJ, Foreest AW van, Beek FJ ter. Veterinaire tandheelkunde [13]. Het gebruik van de combinatie medetomidine/ketamine bij de hond voor anesthesie bij tandheelkundige ingrepen: een evaluatie van een klinische toepassing. Tijdschr Diergeneesk. 1997; 122:309-12.
- 7 Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol and ketamine. Am Fam Physician. 2004;69:2619-26.
- 8 White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. Anesthesiology. 1980;52:231-9.
- 9 Mather LE, Edwards SR. Chirality in anaesthesia – ropivacaine, ketamine and thiopentone. Curr Opin Anaesthesiol. 1998;11:383-90.
- 10 Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. J Pharm Sci. 1982;71:539-42.
- 11 Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JH, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. Br J Anaesth. 1996;77:203-7.
- 12 Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, Salord F, Bouliou R. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. Br J Anaesth. 2003;90:155-60.
- 13 Buchanan JE, Brown CR. 'Designer drugs'. A problem in clinical toxicology. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988;3:1-17.

- 14 Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:199-214.
- 15 Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ('ecstasy') and other 'club drugs'. The new epidemic. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49:415-33.
- 16 Gaulier JM, Canal M, Pradeille JL, Marquet P, Lachâtre G. New drugs at 'rave parties': ketamine and prolintane. *Acta Clin Belg Suppl*. 2002; 1:41-6.
- 17 Hayase T, Yamamoto Y, Yamamoto K. Behavioral effects of ketamine and toxic interactions with psychostimulants. *BMC Neurosci*. 2006;7:25.
- 18 Basagan-Mogol E, Büyükuysal RL, Korfali G. Effects of ketamine and thiopental on ischemia reoxygenation-induced LDH leakage and amino acid release from rat striatal slices. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17:20-6.
- 19 Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*. 2005;101:524-34.
- 20 Nagels W, Demeyere R, Hemelrijk J van, Vandenbussche E, Gijbels K, Vandermeersch E. Evaluation of the neuroprotective effects of S(+)-ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg*. 2004;98: 1595-603.
- 21 Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:811-7.
- 22 Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1): CD003351.
- 23 Pharo GH, Zhou L. Pharmacologic management of cancer pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2005;105(11 Suppl 5):S21-8.
- 24 Eilers H, Philip LA, Bickler PE, McKay WR, Schumacher MA. The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of 'small-dose' ketamine. *Anesth Analg*. 2001;93:213-4.
- 25 Laird D, Lovel T. Paradoxical pain. *Lancet*. 1993;341:241.

---

### Abstract

#### Ketamine as a party drug

- Ketamine is a new party drug, which is easy to obtain. For this reason, it is possible that physicians will be increasingly confronted with users that have medical problems.
  - Relatively few cases of ketamine intoxication with a fatal outcome have been reported thus far.
  - Ketamine is very hallucinogenic; people can experience unpleasant flashbacks even weeks after the drug has been eliminated from the body.
  - Ketamine has a short half-life; the elimination half-life is about 2.5 h. A serious intoxication can lead to aspiration, acidosis, rhabdomyolysis, epileptic seizures, respiratory depression, and cardiac arrest.
  - Ketamine is frequently used as a party drug in combination with other substances. As a result, the chance of untoward effects is increased.
  - Anaesthetists use ketamine for short surgical procedures, sedation and analgesia. It is also used more and more often as an analgesic in patients who do not respond well to opioids.
- Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:2039-42