



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Safety-efficacy balance of S-ketamine and S-norketamine in acute and chronic pain

Noppers, I.M.

Citation

Noppers, I. M. (2011, September 7). *Safety-efficacy balance of S-ketamine and S-norketamine in acute and chronic pain*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17811>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17811>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 8

**Samenvatting, conclusies en
toekomstperspectieven**

Samenvatting

De balans tussen veiligheid en werkzaamheid is belangrijk in de farmacotherapie en de registratie instanties benadrukken het belang van pre- en post-registratie veiligheidsstudies. Soms verschuift de indicatie voor een geregistreerd geneesmiddel naar een andere aandoening of patiëntenpopulatie. Behalve de noodzakelijke studies voor de werkzaamheid bij deze nieuwe indicaties en nieuwe populaties, moet er ook aandacht worden besteed aan de veiligheid. Helaas wordt de veiligheid vaak niet onderzocht omdat klinici (en de farmaceutische industrie) ervan overtuigd zijn dat de veiligheid kan worden geëxtrapoleerd van één populatie, één aandoening of één specifieke toedieningsvorm naar een andere. Dat deze gedachtegang niet altijd juist is, wordt duidelijk na een belangrijke observatie die wordt beschreven in dit proefschrift (Hoofdstuk 3). Een studie naar de werkzaamheid en veiligheid van herhaaldelijke toediening van lange infusies met S-ketamine in CRPS type 1 patiënten werd voortijdig gestaakt in verband met een hoge en onverwachte incidentie van leverschade bij patiënten die 2 maal S-ketamine infusies ontvingen binnen een tijdsbestek van 3 weken.

Ketamine is een relatief 'oud' geneesmiddel en het wordt al bijna 50 jaar gebruikt als een anestheticum. Recent is er hernieuwde belangstelling ontstaan voor ketamine in de behandeling van therapieresistente chronische pijn. Bij subanesthetische concentraties is ketamine een potent analgeticum. Derhalve wordt een subanesthetische dosering ketamine perioperatief gebruikt ter verbetering van opioïde pijnstilling en bij patiënten met chronische pijn waarbij conventionele therapieën zonder significant effect zijn gebleven. Dit proefschrift beschrijft de effecten van de *N*-methyl-*D*-aspartaat receptor (NMDAR) antagonist S-ketamine in patiënten met chronische pijn (CRPS type 1 en fibromyalgie) en gezonde vrijwilligers. Bij subanesthetische doseringen ketamine kunnen naast het beoogde effect (analgesie) ook een verscheidenheid aan bijwerkingen optreden, zoals effecten op het cardiovasculaire systeem (bijvoorbeeld hypertensie), psychotomimetische effecten, cognitieve disfunctie en leverschade (zie hierboven).

Dit proefschrift heeft 3 thema's: werkzaamheid, veiligheid en het metabolisme van subanesthetische doseringen S-ketamine. Deze 3 thema's komen aan bod in de verschillende studies omdat werkzaamheid en veiligheid onlosmakelijk verbonden zijn en daarom vanzelfsprekend onderdeel zijn van de complexe farmacokinetiek en farmacodynamiek van S-ketamine.

Hoofdstuk 2 is een overzichtsartikel over de werkzaamheid van ketamine behandelingen bij chronische niet-kanker pijn. Het aantal patiënten met chronische pijn groeit wereldwijd en conventionele behandelingen zijn vaak onvoldoende. Recent is het belang van de NMDAR in de ontstaansmechanismen

en het onderhoud van chronische pijn vastgesteld. Ketamine is de meest bestudeerde NMDAR antagonist in de behandeling van verschillende chronische pijnsyndromen. Dit overzichtsartikel richt zich op de werkzaamheid, veiligheid, farmacologie en toxicologie van ketamine. In elektronische databases werd gezocht naar prospectieve, gerandomiseerde controle-interventie studies, die het analgetische effect van ketamine in patiënten met chronische pijn onderzochten, met specifieke aandacht voor studies gepubliceerd na 2008 die lange intraveneuze infusies toepasten. Terwijl de meeste studies acute analgetische effecten laten zien bij intraveneus ketamine, laten 3 recente studies zien dat na lange ketamine behandeling (dagen tot weken) langdurige (maanden) pijnstilling van chronische pijn kan optreden. Ondanks deze positieve resultaten zijn er studies nodig die zich richten op veiligheid en toxiciteit. Andere toedieningsvormen, zoals korte intraveneuze toediening, zijn minder effectief in het bereiken van langdurige pijnstilling. Er is nu bewijs uit een beperkt aantal studies dat langdurige pijnstilling (maanden) optreedt na lange intraveneuze ketamine toediening, dit suggereert een modulerend effect van ketamine op het chronische pijn mechanisme, mogelijk via blokkade van opgereguleerde NMDAR.

Hoofdstuk 3 Zoals beschreven in Hoofdstuk 2, geven studies naar de effectiviteit van ketamine in de behandeling van chronische pijn aan dat lange of herhaaldelijke infusies nodig zijn om langdurige pijnstilling te bewerkstelligen. Weinig studies besteden aandacht aan toxiciteit veroorzaakt door ketamine. In dit hoofdstuk wordt het optreden van ketamine geïnduceerde leverschade beschreven tijdens herhaaldelijke toediening van S-ketamine voor de behandeling van chronische pijn in patiënten met complex regionaal pijnsyndroom type 1. In dit onderzoek werd gekeken naar mogelijke tijdstippen voor de herhaaldelijke toediening van ketamine. Zes patiënten waren gerandomiseerd voor 2 continue intraveneuze S-ketamine infusies van 100 uur (infusiesnelheid 10-20 mg/uur) gescheiden door 16 dagen. Drie van deze patiënten ontwikkelden levertoxiciteit. Patiënt A, een 65 jarige vrouw, ontwikkelde een jeukende huiduitslag en koorts tijdens de tweede toediening. Bloedonderzoek liet verhoogde leverenzymen zien (ALAT, alkalische fosfatase, ASAT en γ GT, allen ≥ 3 keer boven de bovengrens van de referentiewaarden) en geringe stijging in het eosinofiele leukocyten getal. Patiënt E, een 48 jarige vrouw, ontwikkelde verhoogde leverenzymen, met een zelfde patroon als Patiënt A, tijdens de tweede toediening en had een zwak positieve reactie op antinucleaire antilichamen. Bij een derde patiënt, Patiënt F, een 46 jarige man, werden verhoogde leverenzymen (ALAT en γ GT) vastgesteld op de eerste dag van de tweede toediening. Bij alle patiënten werd de ketamine infusie direct gestaakt en de leverenzymen daalden langzaam tot binnen de referentiewaarden binnen twee maanden. Deze gegevens suggereren een verhoogd risico op het ontwikkelen van ketamine geïnduceerde leverschade bij lange en/of herhaaldelijk infusies binnen een kort tijdsbestek. Frequentie metingen van de leverfunctie is daarom noodzakelijk tijdens deze behandelingen.

Hoofdstuk 4 Lange en/of herhaaldelijke ketamine infusies kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken. In tegenstelling tot het bewijs uit Hoofdstuk 2, lijken, afgaande op non-experimentele gegevens, korte S-ketamine infusies een goed effect te hebben op pijn bij fibromyalgie. Het effect van een korte S-ketamine infusie op fibromyalgie pijn werd onderzocht met een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief placebo controle-interventie studie. Vierentwintig fibromyalgie patiënten werden gerandomiseerd voor een 30 minuten durende intraveneuze infusie met de NMDAR antagonist S-ketamine (totale dosering 0,5 mg/kg, n = 12) of het actieve placebo, midazolam (5 mg, n = 12). Visual Analogue Scale (VAS) pijn scores werden gemeten na de infusie en bloed voor de bepaling van ketamine plasmaconcentraties werd gedurende en na de infusie afgenomen. Deze metingen werden verricht tot 2,5 uur na einde van de infusie; pijn scores uit de Fibromyalgie Impact Questionnaire (FIQ) werden wekelijks gedurende de 8 weken follow-up verzameld. Vijftien minuten na het einde van de infusie waren er 8 patiënten in de ketamine groep met een pijnreductie van > 50% versus 3 in de controlegroep ($P < 0.05$), op t = 75 minuten 6 versus 2 (ns), aan het eind van week 1 2 versus 0 (ns) en aan het eind van week 8 in zowel de ketamine als de midazolam groep 2 patiënten. Het ketamine effect op de VAS hing nauw samen met de veranderingen in ketamine plasmaconcentraties. In de VAS en FIQ scores werden geen significante behandelingseffecten aangetoond in de 2,5 uur na het einde van de infusie of tijdens de 8 weken follow-up. Bijwerkingen, gemeten met de Bowdle vragenlijst (deze lijst scoort 13 verschillende psychedelische symptomen), waren mild tot matig in beide groepen en namen snel af na stoppen van de infusie, dit duidt op adequate blinding van de behandelingen. De werkzaamheid van ketamine was beperkt in effect en duur door de farmacokinetiek. Overeenkomend met eerdere bevindingen (zie Hoofdstuk 2) geeft een korte infusie met S-ketamine geen langdurige pijnstilling bij fibromyalgie patiënten. Aan de andere kant is het mogelijk dat bij een gedeelte van de patiënten een gesensitiseerde NMDAR maar een kleine rol speelt bij het ontstaan van chronische fibromyalgie pijn.

Hoofdstuk 5 Ketamine wordt in de lever gemetaboliseerd tot norketamine via de cytochroom P450 enzymen (CYP enzymen). Er zijn bij mensen weinig gegevens bekend over de betrokkenheid van CYP enzymen bij de eliminatie van norketamine en de mogelijke bijdrage die norketamine levert aan het analgetische effect. Het doel van deze studie was om het effect van cytochroom P450 enzym inductie door rifampicine te onderzoeken op de farmacokinetiek van S-ketamine en de belangrijkste metaboliet, S-norketamine, in gezonde vrijwilligers. Twintig gezonde mannelijke proefpersonen kregen tweemaal een 2 uur durende intraveneuze infusie S-ketamine van 20 mg/70 kg/uur (n = 10) of 40 mg/70 kg/uur (n = 10), na een voorbehandeling met 5 dagen rifampicine oraal (eenmaal daags 600 mg) of een placebo. Tijdens en 3 uur na de infusie werden op vaste tijden arteriële bloedmonsters afgenomen voor het bepalen van de S-ketamine en

S-norketamine plasmaconcentraties. De gegevens zijn met NONMEM geanalyseerd met een farmacokinetisch compartimenten model bestaande uit 3 compartimenten voor S-ketamine, 3 opeenvolgende metabolisme compartimenten en 2 S-norketamine compartimenten. Rifampicine veroorzaakte een 10% en 50% afname in de 'area-under-the-curve' (oppervlakte onder de grafieklijn) van de plasmaconcentraties van respectievelijk S-ketamine en S-norketamine. De analyse gaf aanwijzingen voor een 13% en 200% toename in respectievelijk S-ketamine en S-norketamine eliminatie vanuit hun centrale compartimenten door rifampicine. Een opmerkelijke observatie is het grote effect van rifampicine op de S-norketamine concentraties en duidt erop dat rifampicine de eliminatie van de S-ketamine metaboliet induceert, mogelijk via inductie van de CYP3A4 en/of CYP2B6 enzymen.

Hoofdstuk 6 Zoals beschreven in de voorgaande hoofdstukken heeft S-ketamine analgetische, cognitieve en psychotomimetische effecten. De bijdrage van S-norketamine aan deze effecten is onbekend en werd onderzocht in dit hoofdstuk. Twaalf gezonde mannelijke vrijwilligers namen deel aan deze gerandomiseerde, enkelblinde, cross-over studie. Alle vrijwilligers namen deel aan 3 verschillende onderzoeksdagen, en kregen een 2 uur durende intraveneuze infusie van 20 mg/70 kg/uur S-ketamine of placebo, voorafgaand door een voorbehandeling met 5 dagen rifampicine oraal (eenmaal daags 600 mg) of een placebo. Voor, tijdens en na de infusie maakten de vrijwilligers neurocognitieve testen op een computer (bijvoorbeeld geheugen en reactiesnelheid testen) en werden pijn na een pijnstimulus en bijwerkingen ('drug high') vastgelegd. De S-ketamine infusie gaf pijnstilling, 'drug high' en lagere cognitieve scores tijdens de infusie. Alle effecten verdwenen binnen de 3 uren na de infusie en er waren geen verschillen tussen de verschillende behandelingsgroepen 3 uur na het stoppen van de S-ketamine infusie. Met de farmacokinetische gegevens uit Hoofdstuk 5, werd de bijdrage van norketamine aan het ketamine effect gemodelleerd met een lineair, additief populatie farmacokinetisch-farmacodynamisch model. Het model liet zien dat S-norketamine het analgetisch effect van S-ketamine verkleint, maar dat het geen invloed had op de cognitieve effecten. Deze bevindingen zijn fascinerend, maar moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat dit de eerste studie is, gebruikmakend van complexe modellering en gesimuleerde PK gegevens, die een excitatoir effect van norketamine op pijn laat zien, maar een antagonistisch effect op de psychotomimetische bijwerkingen. Een meer correcte conclusie zou zijn dat norketamine niet bijdraagt aan de ketamine effecten, maar dat een klein negatief of antagonistisch effect tegengesteld aan het ketamine effect niet kan worden uitgesloten. Er kunnen geen conclusies worden 'doorgetrokken' naar de klinische situatie omdat er sprake is van een andere populatie en toedieningsduur.

Conclusies

De conclusies die uit dit proefschrift getrokken kunnen worden zijn:

1. Er is bewijs uit een beperkt aantal studies (n = 3) bij chronische niet-kanker pijn, dat pijnstilling gedurende maanden kan optreden na lange intraveneuze ketamine infusies (duur minimaal 35 uur). *Dit is echter niet voldoende om de klinische toepassing (met andere woorden niet-experimentele toepassing) van S-ketamine bij chronische neuropathische pijnpatiënten te rechtvaardigen;*
2. S-ketamine kan leverenzym stijgingen veroorzaken bij herhaaldelijke toedieningen met maar 2 weken tussen behandelingen met een lange toedieningsduur (100 uur). *Deze observatie rechtvaardigt het bepalen van leverenzymen in alle patiënten die een lange ketamine behandeling krijgen;*
3. Een 30 minuten durende infusie met S-ketamine heeft geen langdurige werkzaamheid bij fibromyalgie patiënten. *Behandeling van fibromyalgie pijn met een korte ketamine infusie is momenteel niet aan te bevelen;*
4. Rifampicine heeft een grote invloed op de farmacokinetiek van S-norketamine en kleinere invloed op de farmacokinetiek van S-ketamine, het veroorzaakt een 50 en 10 % reductie van de respectievelijke oppervlakte-onder-de-plasmaconcentratie-tijd-curve;
5. Een 2 uur durende infusie met subanesthetische dosering S-ketamine veroorzaakt lagere neurocognitieve scores die snel verbeteren na stoppen van de infusie;
6. S-norketamine draagt niet bij aan de ketamine effecten, al kan een klein negatief of antagonistisch effect, ten opzichte van het ketamine effect, niet worden uitgesloten. *Deze gegevens suggereren dat verder onderzoek naar dit middel als alternatief voor ketamine niet gerechtvaardigd is.*

Toekomstperspectieven

Aangezien ketamine momenteel de meest potente NMDAR antagonist is, zal het populair blijven in de (experimentele) behandeling van aandoeningen waarbij de gesensitiseerde NMDAR een cruciale rol speelt. Onder deze aandoeningen valt chronische neuropathische pijn. In feite is dit een redelijk nieuwe indicatie voor een geneesmiddel dat oorspronkelijk was ontwikkeld als anestheticum, en laat

aanzienlijke ruimte voor verder onderzoek. Toekomstige studies dienen zich te richten op 2 richtingen:

1. Aanvullend onderzoek naar de balans tussen veiligheid en werkzaamheid van S-ketamine bij chronische pijnpatiënten, mogelijk in de thuissituatie of poliklinische behandeling en naar nieuwe toedieningsvormen (zoals intranasale of iontoforetische toediening);
2. Omdat lange S-ketamine behandelingen belangrijke nadelen hebben in de vorm van ongemak voor de patiënt (de bijwerkingen zijn vaak zodanig dat therapietrouw beperkt is, zelfs tijdens subanesthetisch gedoseerde toedieningen) en de kosten voor de gezondheidszorg (klinische behandeling is kostbaar en wordt momenteel niet vergoed door de ziektekostenverzekeraars), is het raadzaam om te zoeken naar betaalbare alternatieven. Deze alternatieven kunnen gericht zijn op de NMDAR, een voorbeeld is traxoprodil (Pfizer bv), een NR1/NR2B selectieve NMDAR antagonist met mogelijk minder psychotomimetische en cognitieve bijwerkingen, of op andere processen die een rol spelen in de versterking van pijn, zoals de spinale inflammatoire reactie op spinaal en supraspinaal niveau waarbij astrocyten en microglia-cellen betrokken zijn. Voorbeelden van geneesmiddelen die mogelijk gebruikt kunnen worden tegen spinale inflammatie zijn onder andere anti-TNF α geneesmiddelen of erytropoëtine derivaten (erytropoëtine is de natuurlijke anti-TNF α die wordt geproduceerd tijdens inflammatie in de aangedane weefsels om buitensporige weefselschade door TNF te voorkomen). Er is bewijs uit onze onderzoeksgroep dat ARA290 (een eiwit dat de driedimensionale structuur van erytropoëtine nabootst), wanneer dit wordt gegeven na zenuwbeschadiging in de rat, allodynie gedurende weken of maanden kan voorkomen, afhankelijk van het behandelingschema.

Het is mogelijk dat combinaties van geneesmiddelen, gericht op specifieke delen van het chronische pijnproces, optimaal zijn (bijvoorbeeld S-ketamine samen met ARA290), dit moet worden onderzocht in aanvullende studies.

