



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Ketamine's second life : Treatment of acute and chronic pain

Sigtermans, M.J.

Citation

Sigtermans, M. J. (2010, October 5). *Ketamine's second life : Treatment of acute and chronic pain*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16009>

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/1887/16009>

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

Samenvatting en conclusie

Samenvatting en Conclusie

Chronische pijn is een wijdverbreide aandoening in de algemene populatie. Zowel in de klinische praktijk als in wetenschappelijk onderzoek kreeg de behandeling van chronische pijn steeds meer aandacht. Voor veel chronische goedaardige pijn-aandoeningen ontbreekt nog steeds adequate pijntherapieën met een verlaagd 'quality of life'-score als resultaat. Dit proefschrift beschrijft verschillende experimenten die het effect van S(+)-ketamine in subanesthetische dosering bestudeerden. Voor deze studies werden zowel gezonde vrijwilligers als chronische pijn patiënten geworven. Voor de chronische pijn patiënten werd het syndroom Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1 (CRPS-1) gekozen. Dit syndroom wordt gekenmerkt door chronische pijn, welke op dit moment nauwelijks goed behandeld kan worden met farmacotherapeutische interventies.

In **hoofdstuk 2** evalueerde we de effecten van individuele N-methyl-D-aspartaat (NMDA) antagonist op neuropathische pijn de respons van individuele neuropathische pijn op behandeling met NMDA receptor antagonist. Hiervoor werd een meta-analyse verricht waarbij gezocht werd naar data in de literatuur van gerandomiseerde gecontroleerde studie tot 29 oktober 2009. Voor het zoeken werd gebruik gemaakt van PubMed, EMBASE en CENTRAL. Twee onafhankelijke onderzoekers beoordeelden de artikelen naar hun methodologische kwaliteit door gebruik te maken van de Delphi lijst. Aan de inclusiecriteria voldeden 27 studies. Van 16 goed kwalitatief uitgevoerde studies kon het individuele effect worden bepaald. Slechts van twee studies die het effect van intraveneus ketamine bij de behandeling van CRPS en van twee studies die het effect van oraal memantine in postherpetische neuralgie, kon het gepaarde effect worden bepaald. Voor zowel de behandeling van CRPS met intraveneus ketamine (pooled summary effect size -3.05 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -7.98, 1.88), $p = 0.22$) als voor de behandeling van postherpetische neuralgie met oraal memantine (pooled summary effect size 0.08 (95% BI -0.46, 0.61), $p = 0.78$) kon geen significant effect worden gevonden. Gebaseerd op de resultaten van deze systematische review kon geen conclusie getrokken worden met betrekking tot de werkzaamheid van NMDA receptor antagonist voor de behandeling van neuropathische pijn. Desondanks neemt het bewijs voor de effectiviteit van NMDA receptorantagonisten voor neuropathische pijn toe. Meer gerandomiseerde placebo gecontroleerde studies in homogene groepen van pijn patiënten zijn nodig om het potentiële therapeutische effect van NMDA receptor antagonist aan te tonen.

Recente gegevens suggereren dat laag gedoseerde ketamine zich gedraagt als een analgeticum in de behandeling van acute en chronische pijn. Om de therapeutische mogelijkheden van ketamine beter te kunnen begrijpen hebben wij een farmacokinetiek-farmacodynamie analyse uitgevoerd naar de analgetische en non-analgetische effecten van S(+)-ketamine. Deze analyse wordt beschreven in **hoofdstuk 3**. Tien mannen en tien vrouwen werden behandeld met een 2-uur durend ketamine infuus. De ketamine behandeling werd elk kwartier met beoogde plasma concentraties van 40 ng/ml tot een maximum van 320 ng/ml. De volgende metingen werden verricht: arteriële plasma S(+)-ketamine en S(+)-norketamine concentraties, intensiteit ten gevolge van hittepijn,

elektrische pijn tolerantie, high-gevoel en het hartminuutvolume. Met behulp van sigmoïde Emax modellen werd de data van de S(+)-ketamine concentratie versus effect en de data S(+)-ketamine + S(+)-norketamine versus effect gemodelleerd. Alleen voor de farmacokinetische parameters werden sekse verschillen waargenomen. Vrouwen lieten een 20% grotere eliminatie klaring zien voor S(+)-ketamine en S(+)-norketamine met het gevolg dat in mannen hogere plasma concentraties werden gevonden. S(+)-ketamine gaf een aanmerkelijke high gevoel en analgesie met een zesmaal grotere potentie voor hitte pijn dan elektrische pijn. Bij de gebruikte doseringen veroorzaakte ketamine een verhoging van 40 – 50% van het hartminuutvolume. Voor geen van de uitkomstparameters werd een significante bijdrage van S(+)-norketamine gevonden. S(+)-ketamine laat alleen sekse verschillen zien wat betreft de farmacokinetiek. Bij reeds lage plasma concentraties heeft ketamine een potente analgetische werking, welke echter gepaard gaan met intense bijwerkingen.

Ketamine wordt gebruikt als een analgeticum bij de behandeling van acute en chronische pijn. Het gebruik wordt echter beperkt door de bijwerkingen. In **hoofdstuk 4** onderzochten we het effect van S(+)-ketamine op het hartminuutvolume van CRPS-1 patiënten en gezonde vrijwilligers. Voor deze studie werden 10 CRPS-1 patiënten (gemiddelde leeftijd $43,2 \pm 13$ jaar, ziekte duur 8.4 jaar, range 1.1 – 21.7 jaar) en 10 gezonde vrijwilligers ($21,3 \pm 1,6$ jaar) gerekruteerd, die met zeven opvolgende intraveneuze doses met ketamine werden behandeld. Gedurende elke eerste 5 minuten van 20 minuten werd een dosis gegeven. De startdosis van 1,5 mg werd daaropvolgend telkens met 1,5 mg verhoogd. Het hartminuutvolume werd berekend met behulp van de arteriële drukgolf die verkregen werd met een arteriële lijn in de arterie radialis. Een farmacokinetiek-farmacodynamie model werd geconstrueerd om het direct stimulerende effect van ketamine op het hartminuutvolume en het daaropvolgende adaptieve/inhiberende effect te kwantificeren. We namen een dosisafhankelijke toename van het hartminuutvolume in patiënten en vrijwilligers waar. Schattingen voor farmacokinetische parameters waren verschillend voor patiënten versus vrijwilligers terwijl voor farmacodynamische parameters geen verschillen werden gevonden. S(+)-ketamine veroorzaakt dosisafhankelijke toename van het hartminuutvolume. De concentratie S(+)-ketamine die een toename van 1 L/min veroorzaakt was 243 ± 54 ng/ml met een onset/offset halfwaardetijd van $1,3 \pm 0,32$ min. Inhibitie was langzaam (tijdsconstante $67,2 \pm 17,0$ min). De data van onze studie liet geen verschil zien in hartminuutvolume effect van de ketamine tussen patiënten en gezonde vrijwilligers ondanks het verschil in leeftijd en uiteraard hun medische aandoening. Omdat ketamine cardiovasculaire stimulatie veroorzaakt door sympaticus activatie, concluderen wij dit systeem correct functioneert en niet is aangedaan in CRPS-1 patiënten.

In **hoofdstuk 5** wordt een studie beschreven waarin gekeken wordt naar het analgetisch effect van de NMDA receptor antagonist ketamine in acute experimentele pijn versus chronische pijn in CRPS-1 patiënten. Tien patiënten met chronische CRPS-1 en een Visuele Analoge pijn Score (VAS) van meer dan 5 werden gerekruteerd. De patiënten kregen 7 keer met een interval van 20 minuten achtereenvolgens kortdurend een in oplopende dosering ketamine toegediend gedurende elk vijf minuten. Spontane

pijn scores en de VAS score na een hitte pijn stimulus werden bepaald tijdens de infusie periode en gedurende drie uur hier opvolgend. Ketamine gaf potente analgesie met een significante VAS reductie van 6.2 ± 0.2 naar 0.4 ± 0.3 cm aan het einde van de infusie periode voor de spontane CRPS pijn. Analgesie bleef aan gedurende de gehele studie periode (VAS = 2.8 ± 1.0 cm op $t= 5$ uur), terwijl de plasma concentratie lager waren dan 100 ng/ml. Ketamine had een dosisafhankelijke antinociceptief effect voor de experimentele pijn, welke direct verdwenen was na het einde van de infusie periode. Onze data liet zien dat bij plasma concentraties waarbij geen analgesie werd gevonden voor de acute pijn, nog steeds pijnreductie werd waargenomen voor de CRPS pijn. Dit suggereert dat behandeling met ketamine bij CRPS-1 patiënten een modulerend effect heeft op de pijn. Mogelijk berust dit op desensitisatie van NMDA receptoren in het ruggenmerg of op herschikking van inhiberende sensorische controle in het brein.

Standaard pijnbehandeling hebben nauwelijks effect voor CRPS pijn. In **hoofdstuk 6** wordt een studie beschreven waarin we het effect van de NMDA receptor antagonist ketamine op de pijnbeleving beoordeelden. Zestig CRPS-1 patiënten (48 vrouwen) met ernstige pijn namen deel aan een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde trial. Patiënten kregen een 4,2 dagen durende behandeling met laag gedoseerde intraveneus ketamine ($n=30$) of placebo ($n=30$). Afhankelijk van pijnreductie en het optreden van bijwerkingen (misselijkheid, braken en psychisch bijwerkingen) ontvingen een individueel toegespitste behandeling. De primaire uitkomst van de studie was de pijnscore (numerieke rating score: 0-10) gedurende de studie periode van 12 weken. De gemiddelde ziekteduur (mediaan, range) van de patiënten was 7,4 (0,1–31,9) jaar. Aan het eind van de infusie was de infusiesnelheid 22,2 mg/uur/70kg. Pijn scores tijdens de studie periode van 12 weken waren significant lager in de ketamine dan in de placebogroep ($P < 0,001$). De laagste pijnscore werd gezien aan het eind van week 1: ketamine $2,68 \pm 0,51$, placebo $5,45 \pm 0,48$. In week 12 was het significante verschil tussen de twee groepen verdwenen ($P = 0,07$). De behandeling gaf geen functionele verbetering. Patiënten in de ketamine groep ervoeren milde tot gematigde psychomimetische bijwerkingen tijdens de behandeling (76% versus 18%, $P < 0,001$). De behandeling met ketamine was veilig met psychomimetische bijwerking die door de meeste patiënten goed verdragen werden.

Om ons inzicht in de complexe interactie tussen een analgeticum en chronisch pijnreductie te vergroten, voerden we in **hoofdstuk 7** een farmcokinetiek-farmacodynamie (PK-PD) studie uit naar het effect van S(+)-ketamine op pijn scores in CRPS-1 patiënten. Zestig patiënten werden at random toegewezen aan een behandeling met ofwel ketamine of placebo (zie hoofdstuk 6). Pijnscores en bloedmonster werden verzameld tijdens de infusie periode. Hierna werden gedurende 11 weken nog pijnscores verzameld. Een populatie PK-PD model werd ontwikkeld om onze data te analyseren. De plasma concentratie van S(+)-ketamine en de metaboliet daalde snel direct na het einde van de infusie. De kans op een analgetisch effect van de behandeling met ketamine of placebo was respectievelijk 70% en 20%. De pijn data kon beschreven worden met een PK-PD model met de volgende parameters: $C_{50} = 10.5 \pm 4.8$ (populatie waarde standaardfout) ng/ml (95% betrouwbaarheidsinterval 4.37 – 21.2 ng/ml) en $t_{1/2}$ voor onset/offset

= 10.9 ± 4.0 dagen (5.3 – 20.5 dagen). De data suggereert dat ketamine initieert een cascade aan gebeurtenissen, o.a. desensitisatie van exciterend receptor systemen in het centraal zenuw stelsel. Dit effect verdwijnt langzamer dan op grond van de aanwezigheid van ketamine moleculen verwacht mag worden.

Uit de gegevens uit dit proefschrift is het volgende te concluderen:

1. Ketamine in subanesthetische doseringen resulteert in pijnstilling bij acute pijn.
2. Ketamine in subanesthetische doseringen resulteert in pijnstilling van de spontane pijn bij complex regionaal pijn syndroom type 1 patiënten.
3. Een behandeling met ketamine in lage doseringen (plasma concentratie ongeveer 320ng/ml) resulteert in een toename van 49% van het hartminuutvolume in gezonde vrijwilligers.
4. De behandeling met ketamine is geassocieerd met het voorkomen van psychomimetische bijwerkingen.
5. Bij de gemeten norketamine concentraties (< 250 ng/ml) werd geen significante bijdrage gevonden voor het pijnstillende effect van ketamine.
6. Wat betreft de werkzaamheid van ketamine kon geen sekseafhankelijkheid worden aangetoond; de sekse verschillen waren direct gerelateerd aan de hogere eliminatieratio's voor vrouwen in vergelijking met mannen.

Daar ketamine voornamelijk op de NMDA receptor werkt, concluderen wij dat deze receptor betrokken is bij het ontstaan en de instandhouding van complex regionaal pijn syndroom type 1. De data van dit proefschrift is echter niet toereikend om tevens te concluderen of dit fenomeen ook het geval is bij andere pijnsyndromen, zoals bijvoorbeeld fibromyalgie. Verschillende pijnandoeningen zouden specifiek onderzocht moeten worden. Ondanks het bestaan van cardiovasculaire bijwerkingen van ketamine, zoals een verhoogde hartminuutvolume, zal voor de psychomimetische bijwerkingen het klinische gebruik van dit middel beperken. Wanneer als premedicatie benzodiazepines worden toegediend is er enig bewijs dat het voorkomen van psychische bijwerkingen verminderd wordt in de postoperatieve pijn management. Er zullen nieuwe studie verricht moeten worden om aan te tonen of dit ook het geval is in het geval van chronische pijnbestrijding. Sommige patiënten die deelgenomen hebben aan studie die in dit proefschrift zijn beschreven wilden graag nogmaals een ketamine behandeling krijgen. De bijwerkingen werden dan ook als mild ervaren. Vervolg studie zal verricht moeten worden om aan te tonen of deze benadering van deze groep patiënten zinvol is.