



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Ketamine pharmacology revisited

Jonkman, K.

Citation

Jonkman, K. (2020, January 28). *Ketamine pharmacology revisited*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/83274>

Version: 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/1887/83274>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/83274> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Jonkman, K.

Title: Ketamine pharmacology revisited

Issue Date: 2020-01-28

Chapter 8

Samenvatting en conclusie

Ketamine is sinds 1965 geregistreerd als anestheticum en wordt sindsdien als zodanig gebruikt. Het zorgt voor een anesthesie door dissociatie van de thalamus en het limbische systeem en wordt zowel gebruikt in mens- als diergeneeskunde. Het voordeel van anesthesie door middel van ketamine komt voort uit de cardiorespiratoire stabiliteit, zowel bij inleiding als het onderhouden van anesthesie en het vlotte herstel.¹

Pas sinds de jaren '90 van de vorige eeuw wordt een lage, subanesthetische, dosering ketamine gebruikt voor moeilijk behandelbare en therapieresistente chronische pijn.^{2,3} Weer 10 jaar later, werd ketamine geïntroduceerd als antidepressivum voor therapieresistente depressie.⁴⁻⁶ Daarnaast wordt ketamine gebruikt voor sedatie bij kleine diagnostische en therapeutische ingrepen (vooral in kinderen) en zijn er enkele wetenschappelijke publicaties over een gunstig effect van ketamine bij de behandeling van posttraumatisch stress syndroom.¹ Vooral in de Verenigde Staten, maar ook in Nederland, rijzen klinieken op die ketamine gebruiken voor verschillende indicaties, vaak zonder wetenschappelijk onderbouwing. Bijvoorbeeld in de Verenigde Staten worden soldaten die terugkomen van uitzendingen in Afghanistan of Irak met stress-gerelateerde klachten in dit soort klinieken behandeld. Ook in Nederland bieden klinieken ketamine aan voor de behandeling van chronische pijn onafhankelijk van de oorzaak. Het is belangrijk te realiseren dat voor al deze toepassingen de lage dosering ketamine niet leidt tot bewustzijnsverlies, maar wel tot vermindering van cognitie en gestoorde externe en interne perceptie.

In dit proefschrift presenteer ik een serie onderzoeken die focussen op het gebruik en de optimalisatie van het gebruik van lage dosering ketamine in de kliniek door middel van:

- (1) een overzicht van het wetenschappelijk bewijs voor het gebruik bij het verminderen en voorkomen van acute en chronisch (kanker en niet-kanker gerelateerde) pijn;
- (2) het testen van een mogelijke alternatieve toedieningsroute namelijk ketamine inhalatie;
- (3) het toepassen van ketamine voor een nieuwe indicatie: het gebruik van de S-enantiomeer als respiratoire stimulans tijdens opiaat-geïnduceerde ademhalingsdepressie;
- (4) het bestuderen van het effect van een stikstofdioxide (NO) donor op de psychedelische bijwerkingen van ketamine (racemisch en esketamine variant), die de toepassing van ketamine in chronische pijn beperken.

Een overzicht van de recente onderzoeken naar het gebruik van ketamine bij de behandeling van verschillende soorten pijn wordt gegeven in Hoofdstuk 2. We hebben een literatuur studie verricht naar systematische reviews en meta-analyses die de effectiviteit van ketamine bij acute en chronische pijn rapporteren. We hebben gezocht in PubMed, Web of Science, Embase en Cochrane Library naar systematische reviews en meta-analyses gepubliceerd tussen januari 2009 en december 2016. In totaal werden er 189

artikelen verkregen, waarvan er 29 geschikt waren. Er werd onderscheid gemaakt tussen verschillende soorten pijn: acute niet-postoperatieve pijn, acute postoperatieve pijn, preventie van postoperatieve chronische pijn, chronische niet-kanker gerelateerd en chronische kanker-gerelateerde pijn.

Bij acute pijn werd geen beter effect gezien in vergelijking met placebo. Tevens werden meer neurologische en psychologische bijwerkingen gerapporteerd. Ketamine was het meest effectief bij de behandeling van postoperatieve pijn. Het vermindert zowel opiaat consumptie en postoperatieve misselijkheid en braken. In andere omstandigheden (preventie van postoperatieve en chronische pijn) toonde ketamine geen effect, alleen of in combinatie met opiaten, als pijnstiller en leidde tot meer psychomimetische bijwerkingen.

Tot op heden is de effectiviteit van ketamine als pijnstiller niet wetenschappelijk bewezen in gerandomiseerde klinische onderzoeken. Terwijl er meerdere open-label onderzoeken en case reports zijn die de effectiviteit van ketamine als toevoeging naast opiaten in de behandeling van verschillende soorten pijn beschrijven. In andere woorden, het gebrek aan bewijs is niet hetzelfde als geen effect. Het gebrek aan effectiviteit in gerandomiseerde onderzoeken kan mogelijk worden verklaard doordat ketamine niet geschikt is voor rigide klinische onderzoeken waarbij variatie in dosis of het gebruik van interventie voor het verminderen van (psychomimetische) bijwerkingen niet is toegestaan. Daarnaast kan er sprake zijn van selectie bias omdat patiënten met minder ernstige klachten meedoen aan gerandomiseerde klinische studies, in vergelijking met de patiënten die worden beschreven in open-label studies en case reports. Een derde verklaring kan zijn dat de effectiviteit niet goed te meten is door middel van pijnscore lijsten gebruikt in klinische onderzoeken. Daarnaast kan de gestoorde cognitie als bijwerking van ketamine er voor zorgen dat patiënten en/of proefpersonen niet adequaat de score invullen. Een alternatieve methode voor pijnscores kan zijn, het gebruik maken van door patiënten zelf gerapporteerde uitkomsten op gemoedstoestand en kwaliteit van leven om het effect van ketamine te meten in plaats van pijnscores. Kortom, nieuwe methoden zijn nodig voor het meten van de effectiviteit van ketamine bij de behandeling van pijn. Het is duidelijk dat middels een pijnschaal het onvoldoende kan worden beoordeeld.

Ketamine kan op verschillende manieren worden toegediend. De meest gangbare methoden zijn intraveneus, subcutaan of intramusculair. In Hoofdstuk 3 onderzochten we de veiligheid en haalbaarheid van het inhaleren van conserveermiddelvrije esketamine door middel van een vernevelaar in gezonde vrijwilligers. In het eerste onderzoek was veiligheid het primaire doel. Het tweede doel was de effectiviteit van esketamine en het metabooliet norketamine gemeten middels plasmaconcentraties. In negen gezonde vrijwilligers (mannen en vrouwen) werden drie oplopende doseringen van esketamine

inhalatie gegeven (0,35; 0,5 en 0,7 mg kg⁻¹) gevolgd door een intraveneuze toediening van esketamine (0,3 mg kg⁻¹ in 20 minuten). Met betrekking tot de veiligheid, werden geen bijwerkingen op het gebied van ademhaling of hartritmestoornissen gezien. Alleen milde, dosis-gerelateerde hypertensie, misselijkheid en braken en drug 'high' werden gerapporteerd. De psychedelische effecten gemeten middels Bowdle vragenlijsten waren minder uitgesproken aanwezig bij ketamine inhalatie dan bij intraveneuze toediening, waarschijnlijk door lagere plasma concentraties. Drug 'high' was het meest aangesproken aanwezig. Geen van de proefpersonen was zodanig gesedeerd dat de vernevelaar niet meer kon worden vastgehouden. In ons onderzoek lagen de plasmaconcentraties tussen de 128 en 227 ng/ml voor de laagste en hoogste dosering inhalatie, respectievelijk. Plasmaconcentraties boven de 100 ng/ml worden als therapeutisch beschouwd. De coëfficiënt in variatie was in dezelfde marge bij inhalatie als bij intraveneuze toediening, 16% versus 25%. De biologische beschikbaarheid werd geschat op ongeveer 50%. In dit exploratief onderzoek tonen wij aan dat de inhalatie van conserveermiddelvrije esketamine veilig en haalbaar is en oogt het een betrouwbaar alternatief als niet-invasieve toedieningsroute.

In vervolg op het exploratief onderzoek van Hoofdstuk 3, hebben we in Hoofdstuk 4 een model ontwikkeld om de farmacokinetiek van geïnhaleerde esketamine te analyseren. In tegenstelling tot de data verkregen uit Hoofdstuk 3, waar de concentratie van de vernevelvloeistof constant werd gehouden op 5 mg/ml, hielden we nu de hoeveelheid vernevelvloeistof op 5 ml. De concentraties werden opgehoogd van 5, 10 naar 20 mg/ml. In totaal werden negentien vrijwilligers geïnccludeerd voor het onderzoek. Tijdens en na het vernevelen werden bloedmonsters afgenomen voor de bepaling van de esketamine en esnorketamine plasmaconcentraties. Er werd succesvol een farmacokinetisch model ontwikkeld dat bestond uit de volgende compartimenten: drie esketamine, twee noresketamine en drie metabolisme compartimenten. Vernevelde esketamine wordt geïnhaleerd met een gelimiteerde dan wel verminderde biologische beschikbaarheid mogelijk door retentie van grote partikels in de orofarynx en uitademing (en niet absorptie) van kleine partikels. Bovendien kan door beperkte sedatie, verlies van medicijn in kamerlucht worden veroorzaakt en dit een afname in dosis afhankelijk biologische beschikbaarheid verklaren. Of het gebruik van ketamine verneveling mogelijk is buiten de onderzoekskamer, zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen. Ondanks de verminderde biologische beschikbaarheid, zijn er meerdere indicaties voor het gebruik van ketamine inhalatie te bedenken. Bijvoorbeeld bij patiënten in palliatieve fase met matige tot ernstige pijn. Ketamine verneveling zou thuis of in een hospice gebruikt kunnen worden bij ondragelijke pijn, die niet voldoende met opiaten onder controle te krijgen is of als dit wordt beperkt als gevolg van bijwerkingen. Ketamine verminderd dan niet alleen de pijn, maar kan ook kwaliteit van leven verbeteren.

Momenteel is er een opiaten epidemie gaande met vergaande gevolgen die moeilijk te overzien zijn. In de Verenigde Staten alleen al overlijden er jaarlijks duizenden mensen als gevolg van een opiaat overdosis.^{7,8} Maar ook in Nederland worden veel opiaten voorgeschreven. In 2018 slikte 1,3 miljoen mensen opiaten, met name tramadol (500.000 patiënten) en oxycodon (500.000 mensen) worden frequent voorgeschreven.⁹ Een manier om het opiaat gebruik te verminderen kan zijn om een niet-opiaat pijnstillertoe te voegen (multimodale pijn behandeling). Peroperatief kan ketamine worden toegepast als adjuvans om opiaat dosering te verminderen en daarbij ook om de respiratoire stabiliteit te verbeteren en mogelijk de ademhaling te stimuleren. In Hoofdstuk 5 hebben we onderzocht of esketamine de ademhaling stimuleert en of het de opiaat-geïnduceerde ademhalingsdepressie opheft dan wel vermindert bij gezonde vrijwilligers.

Er werden twee onderzoeken verricht. Allereerst een dubbelblind, gerandomiseerd placebo-gecontroleerd crossover studie waarbij esketamine werd getest op het opheffen dan wel verminderen van de door remifentanil veroorzaakte ademhalingsdepressie. Als tweede is een observationeel onderzoek verricht waarbij is gekeken of esketamine alleen (niet in combinatie met opiaten) de ademhaling stimuleert. Een populatie farmacokinetiek-farmacodynamiek model werd gebruikt voor het analyseren van de data. Placebo toonde geen effect op de remifentanil-geïnduceerde ademhalingsdepressie, ventilatie veranderde van 12,3 (1,3) naar 12,3 (2,2) L/min. Esketamine verbeterde de ventilatie met 35%, van 12,2 (2,3) naar 16,6 (4,1) L/min ($p < 0,01$ vs placebo). Zonder opiaat had ketamine geen effect op de ademhaling.

Concluderend, esketamine lijkt de ademhaling te stimuleren als deze wordt onderdrukt door een opiaat. Deze data zijn relevant, omdat zij tonen dat ketamine de perioperatieve zorg kan optimaliseren. Gezien er meer als voldoende wetenschappelijk bewijs is dat ketamine postoperatieve pijn vermindert en het opiaatgebruik doet afnemen, is deze bevinding relevant. Door zowel het stimulerende effect van ketamine in combinatie met remifentanil op de ademhaling als het gebruik van minder opiaten, dus minder ademhalingsdepressie, optimaliseert zowel de pijnstilling als de ademhaling. Het gebruik van (es)ketamine in perioperatieve zorg zou ik daarom aanbevelen bij grote (abdominale/thoracale) operaties die standaard veel opiaten postoperatief nodig hebben, vooral bij patiënten met een hoger risico op ademhalingsdepressie.

Het gebruik van ketamine in de kliniek wordt beperkt door psychedelische bijwerkingen. Dierstudies suggereren dat een afname in intracellulair stikstofoxide (NO) veroorzaakt door hypofunctie van de NMDA-receptor verantwoordelijk kan zijn voor deze bijwerkingen. In Hoofdstuk 6 hebben we het effect van natrium nitroprusside, een NO donor, geëvalueerd op de psychedelische effecten bij zowel racemisch ketamine als esketamine. Twintig gezonde, mannelijke vrijwilligers kwamen langs op vier verschillende

onderzoeksdagen. Tijdens elk bezoek kregen zij een infuus nitroprusside (dosering $0,5 \text{ ug kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) of placebo een uur voor en tijdens de 3-uur durende ketamine (racemisch of esketamine) infusie. In de 3 uur werd een oplopend ketamine infuus gegeven. De Bowdle vragenlijst werd gebruikt om de psychedelische effecten op drie verschillende punten te meten: 'high', interne en externe perceptie. De oppervlakte onder de curve (AUC) werd gebruikt voor analyse. Nitroprusside verminderde significant 'high' en interne perceptie AUC tijdens racemisch ketamine infusie, maar toonde geen effect op één van deze punten bij esketamine infusie. Interne validatie door middel van bootstrap simulaties bevestigde deze resultaten. Het effect van nitroprusside op alleen het R-isomeer was onverwacht. Verdere onderzoeken moeten laten zien of dit komt door verschil in affiniteit van de isomeren voor de NMDA-receptor, door de dosering van de nitroprusside of dat beide isomeren via verschillende routes/cascades werken. Ondanks dat deze resultaten er veelbelovend uit zien, moet verder onderzoek tonen wat het effect van stikstofoxide op de gewenste effecten van ketamine is. Als er minder pijnstilling wordt verkregen (of verminderde verbetering van gemoedstoestand) als gevolg van het gebruik van stikstofoxide donoren dan is het toevoegen ervan contraproductief. Bovendien, zijn dosis-effect onderzoeken nodig om de optimale dosering te kunnen bepalen met zo min mogelijk bijwerkingen. Door het gebruik maken van zogenoemde 'utility functions' kan de interactie tussen NO donoren en ketamine en positieve en negatieve effecten worden vastgesteld.

Conclusies

Uit de data gepresenteerd in dit proefschrift, kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. Momenteel is het bewijs voor de effectiviteit van ketamine op chronische pijn niet bewezen in gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, echter open-label onderzoeken tonen wel positieve effecten;
2. Er is voldoende wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van ketamine in de behandeling van postoperatieve pijn;
3. Het vernevelen van ketamine is een veilige en effectieve, niet-invasieve toedieningsroute;
4. De biologische beschikbaarheid van vernevelde ketamine wordt bepaald door een dosis-afhankelijke en dosis-onafhankelijke route;
5. In geval van opiaat-geïnduceerde ademhalingsdepressie stimuleert en stabiliseert ketamine de ademhaling;
6. Esketamine alleen (zonder opiaat) stimuleert de ademhaling niet;
7. Het toedienen van nitroprusside vermindert de psychedelische bijwerkingen van racemisch ketamine, maar toont dit effect niet bij esketamine.

Toekomstperspectieven

Ketamine is mogelijk een van de meest diverse medicijnen die momenteel beschikbaar is in de kliniek, gebruikt door anesthesiologen en steeds vaker ook door andere specialisten zoals psychiaters. Ondanks dat er meer dan een halve eeuw mee wordt gewerkt, is ketamine een complex middel waarvan het werkingsmechanisme nog niet alles volledig is opgehelderd. Bijvoorbeeld nog veel is onbekend over de metabolieten norketamine en hydroxynorketamine, beiden actieve metabolieten, maar het werkingsmechanisme, de farmacokinetiek en –dynamiek en de interacties zijn nog onduidelijk voor alle bovengenoemde indicaties. Dit geldt ook voor de verschillende ketamine isomeren en de S- en R- metabolieten. Vandaar dat meer experimentele onderzoeken nodig zijn om meer inzicht te krijgen in het complexe mechanisme van ketamine's moleculaire en biologische werking. Daarnaast hebben we meer inzicht nodig in de klinische effecten van subanesthetische doses ketamine op indicaties zoals pijn, depressie en opiaat-geïnduceerde ademhalingsdepressie.

Zoals eerder uiteengezet, rigide gerandomiseerde onderzoeken zijn mogelijk ongeschikt voor subjectieve onderzoeksdoelen zoals patiënt gerapporteerde uitkomsten en pijnscores. Prospectieve, patiënt-gecontroleerde onderzoeken zijn mogelijk een beter alternatief. Tot slot, de psychedelische bijwerkingen beperken het gebruik van ketamine in met name hogere doseringen. Meer onderzoek is nodig naar ketamine analogen die minder van dit soort bijwerkingen geven of naar adjuvantia die minder bijwerkingen geven, maar geen nadelig effect hebben op de pijnstilling. Een voorbeeld zou zijn een α_2 agonist clonidine dat mogelijk minder psychedelische bijwerkingen geeft en mogelijk pijnstilling verbeterd.¹⁰

Referenties

1. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci.* 2016 Nov 29;10:612.
2. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. *J Pain Symptom Manage.* 2015 Aug;50(2):268-78.
3. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *Journal of clinical pharmacology.* 2009;49(8):957-64.
4. Hashimoto K. Ketamine's antidepressant action: beyond NMDA receptor inhibition. *Expert Opin Ther Targets.* 2016 Nov;20(11):1389-1392.
5. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry.* 2016;80(6):424-31.
6. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 2016;533(7604):481-6.
7. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing/overdose-death-maps.html>
8. Van Amsterdam J, van den Brink W. The misuse of prescription opioids: A threat for Europe? *Curr Drus Abuse Rev.* 2015;8(1):3-14.
9. <https://www.sfk.nl/publicaties/productnieuws/opioiden-alle-beschikbare-rapporten>
10. Shekhar S, Gupta A, Gunjan, Gupta S, Singh K. Comparison of Nebulized Ketamine and Ketamine with Clonidine in Postoperative Sore Throat. *Anesth Essays Res.* 2019 Apr-Jun;13(2):313-316.

