

Ketamine bij de behandeling van pijn bij kanker

Inleiding

Ketamine is sinds 1965 bekend in de anesthesiologie.¹ De laatste tien jaar wordt het echter ook genoemd – en geroemd – als middel om twee probleemsituaties bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker aan te pakken. In de eerste plaats zou het een mogelijke therapie bij *neuropathische pijnsyndromen* zijn. Daarnaast zou het de *tolerantie voor opioïden* voorkomen of zelfs tenietdoen.

In dit artikel bespreken we eerst de mechanismen die bij het ontstaan van neuropathische pijn een rol spelen en hoe ketamine daarop inwerkt. Vervolgens komen de mechanismen aan bod die tolerantie voor opioïden veroorzaken en waarop ketamine aangrijpt. Ten slotte vermelden we een aantal wetenswaardigheden van de farmacokinetiek van ketamine, die van praktisch belang kunnen zijn bij de toepassing van dit medicament.

Neuropathische pijn

In een vorig artikel hebben we het onderscheid tussen nociceptieve pijn en neuropathische pijn aangegeven.² Nociceptieve pijn ('gewone pijn') is pijn die wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging, met de hele cascade van pijnzenuwen, achterhoorn in het ruggenmerg, enzovoort. Anders dan nociceptieve pijn wordt neuropathische pijn veroorzaakt door een beschadiging of een dysfunctie van het perifere of centrale zenuwstelsel zelf.

Voor het ontstaan van neuropathische pijn bestaan verschillende verklaringen, die elkaar trouwens niet uitsluiten. Er bestaat namelijk een enorme diversiteit aan neuropathische pijnsyndromen. Overigens werd het begrip 'neuropathische pijn' pas in 1994 toegevoegd aan de lijst van pijnbegrippen van de IASP, waarbij de classificatie nog verre van eenduidig is.³

Waarschijnlijk zijn *perifere mechanismen* niet de belangrijkste oorzaak van neuropathische pijn. Ze spelen echter wel een rol. Dit betreft veranderingen in de nociceptoren, hetgeen de gunstige werking van lokaal toegediende lidocaïne en van capsaïcine-crème verklaart (deze werken overigens via een verschillend mechanisme), als ook veranderingen in de 'trage' C-vezels.

Belangrijker lijken echter twee centrale mechanismen. Bij *centrale sensitatie* worden de sensorische neuronen in de achterhoorn van het ruggenmerg extra gevoelig (lagere drempel en versterkte respons), waarbij ook neuronen van nabijgelegen dermatomen kunnen meedoen. Bij het *wind-up fenomeen* ontladen deze neuronen zich spontaan, een soort automatisme, vooral bij herhaalde prikkeling. Deze centrale mechanismen, die overi-

gens ten onrechte wel als synoniemen gebruikt worden, zouden verantwoordelijk zijn voor symptomen als allodynie en hyperalgesie. De betrokken neuronen heten WDR-('wide dynamic range'-)neuronen vanwege hun vermogen op verschillende typen input te reageren; van fijne tast tot weefsel schade. Het ontstaan van het genoemde automatisme is een voorbeeld van de 'plasticiteit' van het zenuwstelsel.

Er zijn verscheidene mechanismen betrokken bij het ontstaan van deze processen die kunnen leiden tot neuropathische pijn. In het centrale zenuwstelsel komen bijvoorbeeld meerdere typen calciumkanalen voor (L-, N-, P- en T-type, en wellicht nog meer) die modulerend op dit mechanisme kunnen werken. Gabapentine zou mogelijk via één zo'n calciumkanaal zijn gunstige invloed hebben op bepaalde neuropathische pijnsyndromen; hierover schreven we in een vorig artikel.²

Een tweede mechanisme in het centrale zenuwstelsel is overstimulatie van het sympathische systeem, waarbij de beschadigde zenuwen overgevoelig worden voor adrenerge input. Dit vormt mogelijk een deel van de verklaring voor de gunstige werking van clonidine bij sommige neuropathische pijnsyndromen. Clonidine werkt daarnaast waarschijnlijk vooral via sommige afdalende inhiberende systemen, waar naast serotonerge ook adrenerge transmissie een rol speelt.

Ook prostaglandinen kunnen hierbij betrokken zijn. In tegenstelling tot wat wel gemeend wordt, hebben cyclooxygenaseremmers daarom ook via een centraal mechanisme effect op vooral nociceptieve pijn.

Een volledige opsomming van de op dit moment bekende mechanismen valt buiten het bestek van dit artikel. Daarvoor verwijzen we naar andere publicaties.^{4,5}

NMDA-receptor

Neurotransmissie tussen de perifere sensorische zenuwen en de bovengenoemde WDR-neuronen komt vooral tot stand door de neurotransmitter *glutaminezuur*. Glutaminezuur, een aminozuur, is een agonist voor onder andere NMDA-receptoren; NMDA staat voor N-methyl-D-aspartaat. Overigens werkt glutaminezuur bij acute pijn via de AMPA-receptor en pas bij chronische activatie daarvan via de NMDA-receptor. Hierbij zijn echter ook

P.J. Lieveerse

P.J. Lieveerse is als anesthesioloog en pijnarts verbonden aan het Erasmus MC, locatie Daniel den Hoed Oncologisch Centrum te Rotterdam.

Correspondentieadres:
Erasmus MC, locatie Daniel,
Groene Hilledijk 301,
3075 EA Rotterdam,
tel: 010-4391911,
fax: 010-4391011.

andere transmitters betrokken, waaronder substance P en CGRP ('calcitonine gene-related peptide'). De C-vezels, die tijdens deze transmissie glutaminezuur afscheiden, kunnen trouwens presynaptisch geïnhibeerd worden door opioïden, zowel endogene als toegediende opioïden.

Activatie van de genoemde NMDA-receptoren – of zelfs up-regulatie daarvan – zet een hele cascade van reacties in gang die een verhoogde gevoeligheid van het nociceptieve systeem veroorzaken, met als gevolg de hierboven aangeduide centrale sensitatie en het wind-up fenomeen.

Ketamine is een krachtige *antagonist* van NMDA-receptoren. Het is vrijwel zeker dat ketamine vanwege dit aangrijpingspunt analgetisch werkt bij allerlei pijnsyndromen, ook bij pijnsyndromen van neuropathische aard. Andere NMDA-antagonisten zijn dextromethorfan (bestanddeel van hoestprikkeldepende middelen), memantine (ook invloed via Na-kanalen; toegepast bij parkinsonisme) en methadon (vooral werkzaam als mu-agonist), maar van deze drie medicamenten is nog niet aangetoond dat dit aangrijpingspunt voor een effectieve pijnbehandeling van belang is.⁶ Wel wordt in een recent onderzoek gesuggereerd dat een eenmalige preoperatieve dosis dextromethorfan een gunstig effect heeft op postoperatieve pijn.⁷

Tolerantie voor opioïden

Onder tolerantie verstaan we de noodzaak de dosis voortdurend te moeten verhogen om een voldoende analgetisch effect te blijven houden. Tolerantie voor opioïden op zichzelf is niet vaak een probleem bij de behandeling van pijn bij kanker. Het optreden van bijwerkingen zoals slaperigheid of verwardheid staat echter vaker het ophogen van de dosering in de weg.

Verandering in de functie van bovengenoemde NMDA-receptoren is één van de gepostuleerde mechanismen van het ontstaan van tolerantie voor opioïden.⁸ Deze verandering van de functie van de NMDA-receptor zou worden veroorzaakt door voortdurende activatie van mu-receptoren door opioïden, via verhoogde intracellulaire concentraties van proteïne kinase C. Antagoneren van de NMDA-receptor met behulp van ketamine of andere agentia leidt in dierexperimenten tot verlaging van de opioïdtolerantie. Voor de duidelijkheid moet worden opgemerkt dat ketamine zelf geen mu-agonist is.

Ook presynaptisch gelegen NMDA-receptoren zouden een rol kunnen spelen bij het ontstaan van tolerantie.⁹ En ook hier zou ketamine als NMDA-receptorantagonist werkzaam kunnen zijn en aldus tolerantie voor opioïden kunnen tegengaan.

Ketamine

Farmaceutische aspecten

Tot voor kort werd alleen gebruikgemaakt van een *racemisch mengsel* van S(+)-ketamine en R(-)-ketamine (Ketalar). De tegenwoordig beschikbare vorm van de zuivere S(+)-enantiomeer (Ketanest-S) heeft een sterker pijnstillend effect en zou minder psychotrope bijwerkingen hebben. De therapeutische index is ongeveer ander-

half keer zo groot als die van het racemische mengsel. De metabolisering van de S(+)-enantiomeer gaat ongeveer 10% sneller dan van het racemische mengsel.¹⁰

Er wordt wel gewaarschuwd voor de mogelijke *neurotoxiciteit* van ketamine bij spinale (epidurale of intrathecale) toediening.¹¹ Sommigen menen echter dat dit alleen in extreem hoge concentraties denkbaar is,¹² terwijl anderen erop wijzen dat eventuele neurotoxiciteit eerder door het conserveringsmiddel wordt veroorzaakt.¹³ Geadviseerd wordt dan ook conserveringsmiddelvrije ketamine voor spinale toediening te gebruiken. Een aantal andere aspecten van de spinale toedieningsweg werd al eerder in dit tijdschrift besproken.¹⁴

Farmacokinetiek van ketamine

Na *intraveneuze toediening* ziet men een snelle stijging van de plasmaconcentratie en vervolgens een bifasische uitwascurve: eerst een distributiefase van 30 minuten met een halveringstijd van 15 minuten en daarna een eliminatiefase met een halveringstijd van 2 tot 3 uur. Het middel is voor ongeveer 12% gebonden aan plasma-eiwitten. Ketamine wordt gemetaboliseerd door leverenzymen – in het bijzonder, maar niet uitsluitend, door cytochroom P450 – waarna de diverse metabolieten door de nier worden uitgescheiden. De voornaamste metaboliet, nor-ketamine, is farmacologisch actief, hetgeen de slaperigheid na ontwaken uit een ketamine-anesthesie verklaart. Een klein deel wordt onveranderd uitgescheiden in de urine en de feces.

Een vergelijkbare uitwascurve ziet men na *intramusculaire toediening*, zij het dat de topspiegel dan pas na ongeveer 20 minuten wordt bereikt.

Wegens het first-pass-effect is te verwachten dat na *orale toediening* slechts ongeveer 15% van de toegediende ketamine de systemische circulatie bereikt.

Er zijn geen gegevens in de literatuur te vinden over belangrijke veranderingen in de farmacokinetiek op lange termijn; bij chronisch gebruik is alleen enige enzyminductie te verwachten. Bij herhaalde toediening is geen orgaanschade aangetoond.

Farmacologische effecten

Ketamine is al bijna veertig jaar bekend als anaestheticum. Het heeft een dempende werking op het corticothalamische systeem, maar een stimulerende werking op andere hersengedeelten, zoals de thalamus en het limbische systeem. Het wordt daarom wel een 'dissociatief anaestheticum' genoemd: de patiënt reageert niet meer op uitwendige prikkels zoals pijn, maar maakt wel onwillekeurige bewegingen en kan bepaalde psychische belevingen hebben. Anders dan veel andere anaesthetica heeft ketamine een stimulerende werking op het cardiovasculaire stelsel – vandaar dat het wel gebruikt wordt bij operatiepatiënten met bepaalde vormen van 'shock' – en veroorzaakt het géén ademhalingsdepressie.

Bijwerkingen zijn vooral van psychotrope aard: onrust en hallucinaties; soms in de lichtere vorm van levendige dromen. In de anesthesie maakt men gewoonlijk gebruik van (kortwerkende) benzodiazepinen om deze bijwerking te voorkomen of te behandelen. Andere bijwerkingen zijn

toename van de speekselsecretie en de genoemde stimulatie van de circulatie, die zich kan uiten in toename van de hartfrequentie en stijging van de bloeddruk. Een mogelijke verhoging van de intracraniale druk is in sommige klinische situaties van belang.

De therapeutische index als analgeticum is beperkt. Analgesie treedt pas op vanaf een plasmaspiegel van 150 ng/ml, terwijl bewusteloosheid al vanaf 600 ng/ml kan optreden. Kinderen zouden voor vergelijkbare effecten een hogere dosis nodig hebben.

Ervaring bij pijnbehandeling

Al lang is bekend dat ketamine in subanesthetische doseringen een krachtige pijnstillend is. Het wordt daarom wel gebruikt bij de opvang van gewonden op het slagveld en in de ambulancehulpverlening. Intraveneuze toediening van slechts 0,25 mg/kg lichaamsgewicht zou binnen een minuut een sterk pijnstillend effect hebben.¹⁵ Voor algehele anesthesie is gewoonlijk 1 tot 3 mg/kg lichaamsgewicht nodig, waarna het effect ongeveer 10 minuten aanhoudt. Bovendien wordt wel gebruikgemaakt van het gegeven dat ketamine ook na intramusculaire toediening goed werkt, zij het trager; zo'n toepassingsgebied ziet men bijvoorbeeld bij herhaalde pijnlijke verbandwisselingen in brandwondencentra.

Ook bij patiënten met pijn bij kanker is ketamine veel toegepast, maar de publicaties betreffen vooral 'case reports' en 'clinical notes'. De diverse artikelen gaan over intermitterende of continue intraveneuze toediening,^{16,17} continue subcutane toediening,^{18,19} minder vaak over orale toediening^{20,21} en sporadisch over epidurale²² en intrathecale toediening.²³ De gebruikte doseringen lopen echter nogal uiteen; ook het effect op de pijn, de frequentie van optreden van bijwerkingen (in het bijzonder hallucinaties) en de gebruikte comedicatie zijn in de verschillende publicaties niet goed te vergelijken. Dit geldt ook voor een recente Nederlandse publicatie.²⁴ Bij een goede respons is het veelal mogelijk de dosering van de eveneens voorgeschreven opioïden enigszins of zelfs fors te verlagen.²⁵

Er is al met al geen consensus over welke dosering en welke toedieningsweg bij chronisch gebruik te prefereren is. Wel zijn er nog 'case reports' die melden dat orale toediening minder effectief is dan parenterale toediening,²⁶ maar dat zou door bovengenoemde farmacokinetische eigenschappen verklaard kunnen worden. Door een enkele bevinding wordt echter ook het omgekeerde gesuggereerd.²⁷ Daarnaast is wel gepleit voor tijdelijke hoge doseringen tot wel enkele grammen per 24 uur, die intermitterend worden toegediend volgens een zogenoemd 'pulse protocol', maar dit betreft slechts een enkele publicatie.²⁸ Ten slotte wordt in een publicatie orale toepassing bij chronische benigne pijn gemeld, waarbij sommige patiënten de ketamine langer dan een vol jaar gebruikten.²⁹ Dit kennen wij ook uit onze eigen pijnkliniek.

Plaatsbepaling van ketamine

De gunstige werking op pijn is zo vaak gerapporteerd – juist in moeilijke situaties waarbij tolerantie voor opioïden meespeelt – dat een proefbehandeling met ketamine

bij deze beperkte categorie patiënten gerechtvaardigd is. Wegens de werking op de NMDA-receptoren is dit vooral te overwegen wanneer een neuropathische pijncomponent meespeelt.

Voorlopig is er echter nog geen eenduidigheid over de optimale toedieningsweg en de dosering. Bij subcutaan of intraveneus gebruik lijkt 1 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur een redelijke begin dosis. Bij gebruik van een racemisch mengsel zou een tweemaal hogere dosering aangewezen zijn. Bij orale toediening is een dosering van 12,5 tot 50 mg per keer, met een dosisinterval van enkele uren, te overwegen. Hierbij maakt het mogelijk nog uit of men een sublinguale (lees: transmucosale) of een enterale toediening beoogt: namelijk géén respectievelijk wél een first-pass-effect.

Literatuur

- 1 Ketamine. In: Dundee JW, Wyant GM, editors. *Intravenous anaesthesia*. New York: Churchill Livingstone; 1988. p. 135-59.
- 2 Lieverse PJ. Gabapentine bij de behandeling van pijn bij kanker. *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2003;4(2):25-8.
- 3 Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(5):S4-11.
- 4 Yaksh TL. Pharmacology of the pain-processing system. In: Waldman SD, editor. *Interventional pain management*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 21-34.
- 5 Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000;101(6):359-71.
- 6 Beydoun A, Backonja M. Mechanistic stratification of anti-neuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(5):S18-30.
- 7 Weinbroum AA, Bender B, Bickels J, Nirkin A, Marouani N, Chazam S, et al. Preoperative and postoperative dextromethorphan provides sustained reduction in postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia requirement. *Cancer* 2003;97:2334-9.
- 8 Inturrisi CE. Opioid pharmacology: tolerance, receptor modulation, and new analgesics. In: Payne R, Patt RB, Stratton Hill C, editors. *Assessment and treatment of cancer pain*. IASP; 1998. p. 275-88.
- 9 Siddall PJ, Cousins MJ. Spine update: spinal pain mechanisms. *Spine* 1997;22:98-104.
- 10 Adams HA, Werner C. Vom Razemat zum Eutomer: (S)-Ketamin. *Anaesthesist* 1997;46:1026-42.
- 11 Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally. *Anesth Analg* 1999;88:797-809.
- 12 Lima J de, Beggs S, Howard R. Neural toxicity of ketamine and other NMDA antagonists. *Pain* 2000;88(3):311-2.
- 13 Stotz M, Oehen H-P, Gerber H. Histological findings after long-term infusion of intrathecal ketamine for chronic pain: a case report. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(3):223-8.
- 14 Vranken JH, Zuurmond WWA, Lange JJ de. Het gebruik van kathetertechnieken bij de behandeling van kankerpijn. *Ned Tijdschr Palliat Zorg* 2001;1(4):89-92.
- 15 Ansem RPJ, Hartman JAM, Foudraire JFJ, Loenen E van, Rutten FLPA. Analgeticum ketamine goed toepasbaar in de ambulancehulpverlening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(46):2301-4.
- 16 Ogawa S. Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain. *The Pain Clinic* 2003;7(2):125-9.
- 17 Clark JL, Kalan GE. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patient. *J Pain Symptom Manage* 2003;10(4):310-4.
- 18 Oshima E, Tei K, Kayazawa H, Urabe N. Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Can J Anaesth* 1990;37(3):385-92.
- 19 Mercadante S, Lodi F, Sapio M, Calligara M, Serretta R.

- Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(7):564-8.
- 20 Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999;90:1528-33.
- 21 Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:296-300.
- 22 Lauretti GR, Gomes JMA, Reis MP, Pereira NL. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth* 1999;11:663-8.
- 23 Yang C-Y, Wong C-S, Chang J-Y, Ho S-T. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996;43(4):379-83.
- 24 Lee Kong PE, Snijdelaar DG, Crul BJP. Parenterale toediening van lage doseringen ketamine ter behandeling van neuropathische pijn bij patiënten met kanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(52):2556-8.
- 25 Fallon MT, Welsh J. The role of ketamine in pain control. *Eur J Palliat Care* 1996;3(4):143-6.
- 26 Lloyd-Williams M. Ketamine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(2):79-80.
- 27 FitzGibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(2):165-70.
- 28 Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(4):302-4.
- 29 Enarson MC, Hays H, Woodroffe MA. Clinical experience with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(5):384-6.