Esketamine bij neuropathische pijn: relatie tussen respons en non-respons en interindividuele variatie in esketamine- en norketaminespiegels

K. Metzlar [a]*, **K.H.M. Larmené-Beld** [b], **M.R. Kruis** [c], **A.M. Morariu** [d], **W. Brinkert** [d], **W.J. Kruik-Kollöffel** [a] en **E.J. Smolders** [b]

[a] Afdeling ZGT Apotheek, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.
[b] Afdeling Klinische farmacie, Isala, Zwolle.
[c] Afdeling Pijncentrum, Isala, Zwolle.
[d] Afdeling Preoperatief onderzoek en anesthesiologie; Afdeling pijncentrum; Afdeling palliatieve zorg, Isala, Zwolle.

* Correspondentie: niekmetzlar@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Metzlar K, Larmené-Beld KHM, Kruis MR, Morariu AM, Brinkert W, Kruik-Kollöffel WJ, Smolders EJ. Esketamine bij neuropathische pijn: relatie tussen respons en non-respons en interindividuele variatie in esketamine- en norketaminespiegels. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2025;10:a1804.

KERNPUNTEN

- Er werd geen verschil gevonden in de gemiddelde *steady state*-concentratie van esketamine tussen *responders* en *non-responders*.
- Mogelijk bestaat er wel een verschil in de *steady state*-concentratie van norketamine na continue intraveneuze infusie met esketamine tussen *responders* en *non-responders*.
- Dit onderzoek kan bijdragen aan het optimaliseren van de behandeling met laaggedoseerd esketamine via continue intraveneuze infusie en de zoektocht naar mogelijke referentiewaarden bij analgesie.

INLEIDING

Esketamine wordt toegepast bij de behandeling van verschillende chronische pijnsyndromen [1,2]. Het remt de stimulerende werking van glutamaat op de signaaloverdracht door niet-competitieve binding aan de N-methyl-D-aspartaat-receptor (NMDAR). Deze binding speelt een belangrijke rol in het analgetische, anesthetische en antidepressieve effect van esketamine.

Continue intraveneuze toediening van esketamine kan bij patiënten met ernstige chronische neuropathische pijn een belangrijke vermindering van pijnklachten geven [3]. In de praktijk wordt echter een grote interindividuele variabiliteit in respons gezien. Het onderliggende werkingsmechanisme hiervan is nog onvoldoende bekend [4].

Esketamine wordt in de lever onder andere omgezet tot norketamine, een actieve metaboliet, via N-demethylering. Hierbij zijn voornamelijk cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen CYP2B6, CYP2C9 en CYP3A4 betrokken [5,6]. De eliminatiehalfwaardetijden van esketamine en norketamine zijn kort, respectievelijk circa 1,5 uur en 2,5 uur [7]. Theoretisch zou, gezien de korte halfwaardetijd, na een continu infuus gedurende acht uur de *steady state*-spiegel van esketamine en mogelijk ook van norketamine zijn bereikt.

Tot op heden is echter geen farmacokinetische en farmacodynamische (PKPD) relatie tussen de respons bij de patiënt met neuropathische pijn en de blootstelling van esketamine en norketamine onderzocht. In de literatuur wordt een analgetisch effect beschreven bij een plasmaconcentratie van esketamine tussen de 100 en 200 ng/mL bij intraveneuze toediening [8]. Deze waarden zijn echter gebaseerd op studies waarbij esketamine via een bolusinjectie werd toegediend in doseringen van 2,0-2,5 mg/kg [9,10].

Het doel van deze pilotstudie is om te onderzoeken of er een relatie bestaat tussen de gemiddelde *steady state*-plasmaconcentratie van esketamine en norketamine en de respons bij de patiënt met neuropathische pijn.

METHODEN

STUDIEOPZET EN POPULATIE

In dit observationele, prospectieve pilotonderzoek werden 30 patiënten van 18 jaar en ouder met neuropathische pijn geïncludeerd, in de periode van oktober 2023 tot maart 2024. Deze patiënten kwamen in aanmerking

ABSTRACT

Esketamine in the treatment of neuropathic pain: exploring response through inter-individual variation in plasma levels of esketamine and norketamine

Background

Continuous intravenous administration of esketamine may reduce pain symptoms in patients with chronic neuropathic pain. However, the duration of pain relief after treatment varies between patients. To date, an explanation for the significant inter-individual variation between responders and non-responders have not been described.

Objective

The aim of this pilot study was to explore a potential relationship between the geometric mean steady-state plasma concentrations of esketamine and its active metabolite, norketamine, and the treatment response in patients with neuropathic pain.

Design and methods

In this prospective observational study, 30 patients with neuropathic pain were included. All patients qualified for an 8-hour trial treatment with continuous intravenous esketamine administration at the pain clinic of Isala Hospital. Blood samples were collected at the end of the treatment to analyse plasma concentrations of esketamine and norketamine. Various patient characteristics were also collected during treatment. Based on these characteristics and the outcomes of the evaluation with the anaesthesiologist, patients were classified as responders or non-responders according to predefined criteria.

Results

Of the 30 included patients, 10 were classified as responders and 20 as non-responders. The geometric mean plasma concentrations of esketamine and norketamine were lower in the responder group (63 µg/L and 53 µg/L) compared to the non-responder group (71 µg/L and 65 µg/L), although the differences were not statistically significant (P = 0.367). However, a statistically significant difference in norketamine concentrations was observed between the groups (P = 0.031).

Conclusion

In this pilot study, the mean steady-state plasma concentrations of esketamine and norketamine were lower in the responder group compared to the non-responder group, with a difference in norketamine steady-state levels between the groups. More data is needed to confirm a potential pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship and the search to potential reference values for clinical use.

voor een acht uur durende proefbehandeling met continue intraveneuze toediening van esketamine. Zie appendix A (beschikbaar als PDF bij het artikel op NPFO.nl) voor het klinisch protocol van Isala en de inclusie- en exclusiecriteria.

De inclusie werd uitgevoerd door een apotheker, in samenwerking met een verpleegkundig specialist pijngeneeskunde en een anesthesioloog. Dit onderzoek is beoordeeld als niet-WMO-plichtig door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van Isala te Zwolle.

MONSTERVERZAMELING EN GENEESMIDDELANALYSE

Aan het einde van de acht uur durende proefbehandeling met continue intraveneuze toediening van esketamine werd, voorafgaand aan het afkoppelen van het esketamine-infuus, bloed afgenomen bij de patiënt uit de niet-infuusarm. Dit bloed werd gebruikt voor de routinebepaling volgens het klinisch protocol van Isala. Het restmateriaal werd gebruikt voor de analyse van de plasmaconcentraties van esketamine en norketamine. Het restmateriaal werd bewaard en geanalyseerd met een lokaal gevalideerde methode op het laboratorium van de ziekenhuisapotheek van Isala.

MEETWAARDEN PATIËNTEN

Bij aanvang, tijdens en aan het einde van de acht uur durende proefbehandeling met continue intraveneuze toediening van esketamine werden volgens klinisch protocol verschillende variabelen gemeten bij de patiënt. Zie tabel 1 voor een overzicht van de gemeten variabelen.

CLASSIFICATIE

Op basis van vooraf vastgestelde criteria, opgesteld in samenwerking met een anesthesioloog, werden patiënten geclassificeerd als *responder* of *non-responder*. De criteria hadden betrekking op zowel de pijnbeleving als de verdraagzaamheid van de behandeling. Zie tabel 2 voor de gehanteerde classificatiecriteria. Indien niet aan één of meerdere criteria werd voldaan, werd de patiënt als *non-responder* geclassificeerd.

EINDPUNTEN

Het primaire eindpunt van deze studie is de plasmaconcentratie van esketamine en norketamine per patiënt, in relatie tot de respons van de patiënt. Het secundaire

TABEL 1 GEMETEN VARIABELEN BIJ START, TIJDENS EN EINDE VAN DE PROEFBEHANDELING MET INTRAVENEUS ESKETAMINE

start infusie	tijdens infusie	einde infusie (voor afkoppelen infuus)	evaluatie (na ~ 6 weken)
hartfrequentie (continu)	hartfrequentie (continu)	hartfrequentie (continu)	uitvraag duur pijnverlichting door anesthesioloog
bloeddruk per 30 min	bloeddruk per 30 min	bloeddruk per 30 min	
gemiddelde NRS-score* afgelopen week	-	NRS-score*	
bijwerkingen†	bijwerkingen†	bijwerkingen†	

* De NRS werd bij start en aan het einde van de infusie met esketamine uitgevraagd [11].
† Bijwerkingen werden achteraf gescoord op basis van de Naranjo-score [12]. Bijwerkingen werden alleen meegenomen in dit onderzoek bij een Naranjo-score ≥ 5; een waarschijnlijk verband tussen het geneesmiddel en de bijwerking.

NRS: *Numeric Rating Scale.*

TABEL 2 CLASSIFICATIECRITERIA *RESPONDER*

NRS-score: verschil tussen de gemiddelde NRS-score van de afgelopen week voor start infusie en de gemeten NRS-score aan het eind van de infusie van ≥ 30%.
De verlichting van de pijn moet na de 8-uur durende infusie met esketamine minimaal 3 weken aanhouden.
Hartfrequentie: variatie ≤ 20%, gemeten vanaf de start van de proefbehandeling met esketamine tot aan het afkoppelen van het infuus.
Bloeddruk: variatie ≤ 20%, met een maximum van 180 mmHg (bovendruk), gemeten elke 30 minuten vanaf de start van de proefbehandeling met esketamine tot het afkoppelen van het infuus.

NRS: *Numeric Rating Scale.*

eindpunt is het vaststellen van een eventueel verschil in de esketamine/norketamine-ratio tussen *responders* en *non-responders*. Dit zou mogelijk inzicht kunnen geven in het metabolisme [7]. Daarnaast willen we inzicht verkrijgen in de mogelijke relatie tussen de gemeten bijwerkingen voor, tijdens en/of na de proefbehandeling en de hoogte van de *steady state*-concentraties van esketamine en norketamine.

DATA-ANALYSE

Om verschillen in esketamine- en norketamineconcentraties en de berekende ratio tussen de *responder*- en de *non-responder*-groep te kunnen aantonen, werd gebruikgemaakt van de Mann-Whitneytoets (SPSS voor Windows, versie 28, IBM Corp., USA). Een P-waarde < 0,05 werd als statistisch significant beschouwd.

RESULTATEN

In totaal zijn 30 patiënten geïncludeerd in dit onderzoek, waarvan 20 als *non-responders* en 10 als *responders* werden geclassificeerd. Patiëntkarakteristieken en de klinische indicatie van de geïncludeerde patiënten zijn weergegeven in tabel 3. Er werd een statistisch significant verschil in geslacht gevonden tussen *non-responders* en *responders* (P = 0,024), waarbij mannen minder respons laten zien. De *body mass index* (BMI) was hoger in de *responder*-groep, maar dit verschil was niet statistisch significant (P = 0,056). Er werd geen verschil in leeftijd waargenomen tussen de groepen.

DOSIS ESKETAMINE EN MEETWAARDEN

De totale toegediende dagdosis esketamine en de bijbehorende meetwaarden per patiënt zijn weergegeven in tabel 4. De variatie in *Numeric Ratio Scale* (NRS)-score

(P = 0,006) en de mate van pijnverlichting (P < 0,001) waren statistisch significant groter in de *responder*-groep. De totale dagdosis esketamine, hartfrequentie en bloeddruk waren vergelijkbaar tussen de groepen.

EINDPUNTEN

In tabel 5 zijn de *steady state*-plasmaconcentraties (C_{ss}) van esketamine en norketamine weergegeven, evenals de ratio esketamine/norketamine bij *non-responders* en *responders*. De norketamineconcentratie was significant lager in de *responder*-groep vergeleken met de *non-responder*-groep (P = 0,031). De esketamineconcentratie en de esketamine/norketamine-ratio verschilden niet significant tussen de groepen.

De variatiecoëfficiënt (CV%) van de esketamineconcentratie bedroeg 0,35 in de *non-responder*-groep en 0,26 in de *responder*-groep. De CV% van de norketamineconcentratie was respectievelijk 0,32 en 0,31 in de *non-responder*- en in de *responder*-groep. Vanwege het beperkte aantal patiënten is in dit onderzoek niet gecorrigeerd voor de dosering tussen de twee groepen.

In figuur 1a, 1b en 1c zijn de boxplots weergegeven van de *steady state*-concentraties van esketamine en norketamine en de berekende esketamine/norketamine-ratio in beide groepen.

De gemeten bijwerkingen in dit onderzoek zijn opgenomen in tabel 6 en gerangschikt van meest naar minst voorkomend per groep. *Responders* vertoonden over het algemeen minder bijwerkingen dan *non-responders*.

BESCHOUWING

De gemiddelde *steady state*-concentraties van esketamine en norketamine in de *responder*-groep (63 en 53 µg/L) waren over het algemeen lager dan die in de *non-responder*-groep (71 en 65 µg/L), waarbij de gemeten norketamineconcentratie mogelijk verschillend is tussen beide groepen (P < 0,05). Deze resultaten zijn niet zoals verwacht.

De toegediende esketaminedosering was vergelijkbaar tussen de groepen. Opvallend is dat patiënten in de *responder*-groep gemiddeld een hoger BMI hadden dan patiënten in de *non-responder*-groep, hoewel dit verschil niet

TABEL 3 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN KLINISCHE INDICATIE

	totaal (n = 30)	*non-responders* (n = 20)	*responders* (n = 10)	P-waarde
patiëntkarakteristieken				
geslacht (%)				
man	12	11 (91,7)	1 (8,3)	0,024†
vrouw	18	9 (50,0)	9 (50,0)	
leeftijd				
(jaren; mediaan [range*])	57 (28 – 75)	56 (28-75)	57 (30-74)	0,741††
BMI				
(kg/m²; mediaan [range*])	29,7 (21,5 – 42,1)	26,5 (21,5 - 39,8)	32,4 (26,0 - 42,1)	0,056††
indicatie				
neuropathische pijn (%)				
perifeer#	27	17 (63,0)	10 (37,0)	n.v.t.
centraal	3	3 (100,0)	0 (0)	n.v.t.

* Bij de range worden de minimale en maximale waarde weergegeven.
\# Grootste groepen patiënten binnen perifeer:
- na chirurgie/posttraumatisch zenuwletsel: 13
- complex regionaal pijnsyndroom type I/II: 5

† Fisher-exacttoets.
†† Mann-Whitneytoets.

TABEL 4 TOTALE DAGDOSIS ESKETAMINE EN MEETWAARDEN PATIËNTEN

	totaal (n = 30)	*non-responders* (n = 20)	*responders* (n = 10)	P-waarde
totale dagdosis esketamine				
dosis				
(mg; mediaan [range*])	50 [19-73]	49 (19-73]	56 [28-73]	0,115†
meetwaarden patiënt				
hartfrequentie				
voor (hartslag/min; mediaan [range*])	77 [60-97]	75 [62-97]	80 [60-94]	0,843†
eind (hartslag/min; mediaan [range*])	80 [58-99]	79 [58-92]	80 [66-99]	0,566†
variatie %; (mediaan [range*])	1 [−15-32]	1 [−15-32]	3 [−5-19]	0,269†
bloeddruk				
voor (mmHg; mediaan [range*])	128/77 [101/58-180/104]	128/77 [110/58-173/104]	130/77 [101/71-180/89]	0,809†
eind (mmHg; mediaan [range*])	137/85 [97/52-186/123]	135/85 [109/52-186/123]	140/81 [97/54-175/98]	0,826†
variatie %; (mediaan [range*])	5/1 [−14-32 / −14-19]	8/-1 [−14-32 / −32-19]	2/5 [−4-15 / −14-18]	0,251†
NRS-score				
voor (mediaan [range*])	8 [2-10]	8 [2-9]	8 [7-10]	0,378†
eind (mediaan [range*])	5 [0-9]	8 [0-9]	4 [1-7]	0,115†
variatie %; (mediaan [range*])	13 [0-90]	0 [0-90]	43 [30-90]	0,006†
pijnverlichting				
(weken; mediaan [range*])	0 [0-4]	0 [0-4]	3 [3-4]	< 0,001†

* Bij de range worden de minimale en maximale waarde weergegeven.
† Mann-Whitneytoets.

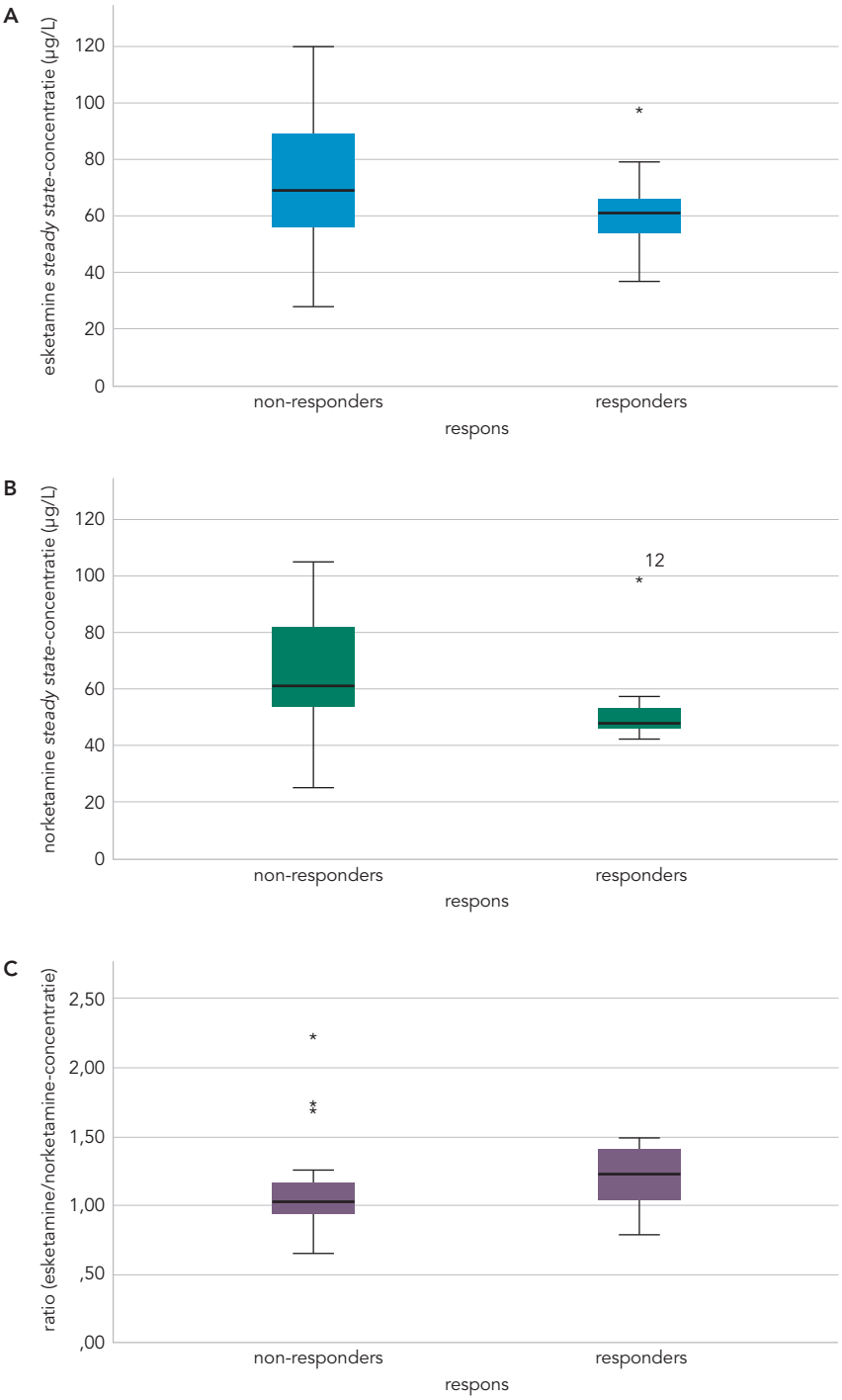
NRS: *Numeric Rating Scale.*

significant was. Aangezien esketamine lipofiel is, wordt het bij patiënten met een hoger BMI mogelijk meer verdeeld over het vetweefsel [7], wat kan resulteren in lagere plasmaconcentraties van esketamine en norketamine. Een andere mogelijke verklaring voor de lagere esketamine- en norketamineconcentraties bij *responders* is dat esketamine en norketamine sneller worden omgezet naar andere, mogelijk langer werkzame metabolieten. Tot voor kort werd gedacht dat deze metabolieten inactief waren, maar recente studies laten zien dat deze langer werkzame metabolieten mogelijk toch bijdragen aan het effect [7,13]. Vervolgonderzoek waarbij deze metabolieten worden gemeten, kan helpen bij de interpretatie van de gevonden resultaten.

Voor zover bekend is dit het eerste onderzoek waarbij inzicht is verkregen in een eventuele relatie tussen de gemiddelde *steady state*-concentratie van esketamine en norketamine bij laaggedoseerd esketamine via continue infuus en de respons van de patient met neuropathische pijn. In de literatuur is weinig informatie beschikbaar over de hoogte van de concentratie esketamine en norketamine bij laaggedoseerd esketamine via continu infuus in relatie tot het effect. Hierdoor worden in de praktijk veel verschillende doseerschema's toegepast. Dit onderzoek kan bijdragen aan de optimalisatie van de behandeling en de zoektocht naar mogelijke referentiewaarden.

Beperkingen van dit exploratieve onderzoek zijn het kleine aantal geïncludeerde patiënten, slechts één bloed-

FIGUUR 1 ESKETAMINE EN NORKETAMINE *STEADY STATE*-CONCENTRATIES EN DE BEREKENDE ESKETAMINE/NORKETAMINE-RATIO



TABEL 5 ESKETAMINE EN NORKETAMINE *STEADY STATE*-CONCENTRATIES EN DE BEREKENDE ESKETAMINE/NORKETAMINE-RATIO BIJ *NON-RESPONDERS* EN *RESPONDERS*

	non-responders (n = 20)	*responders* (n = 10)	P-waarde
esketamine C_{ss} (µg/L; gemiddelde [range*])	71 [28-120]	63 [37-97]	0,367†
norketamine C_{ss} (µg/L; gemiddelde [range*])	65 [25-104]	53 [42-98]	0,031†
ratio esketamine/norketamine (gemiddelde [range*])	1,13 [0,65-2,22]	1,20 [0,79-1,49]	0,135†

* Bij de range worden de minimale en maximale waarde weergegeven.
† Mann-Whitneytoets.

C_{ss}: *steady state*-concentratie.

TABEL 6 GEMELDE BIJWERKINGEN MET NARANJO-SCORE ≥ 5

bijwerking	totaal (n = 30)	*non-responders* (n = 20)	*responders* (n = 10)
duizeligheid	12	9	3
slaperigheid/sufheid	6	4	2
misselijkheid en/of braken	5	3	2
licht in het hoofd/wazig zien	5	2	3
concentratie vermindering	1	1	0
hoofdpijn	1	1	0
benauwdheid	1	0	1

afname per patiënt en het feit dat het verloop van de concentratie esketamine/norketamine in de tijd niet is meegenomen. Hierdoor kunnen op basis van de resultaten geen definitieve conclusies worden getrokken. Een mogelijke PKPD-relatie is hierdoor niet uitgesloten. Daarnaast lieten de resultaten van dit onderzoek zien dat de vooraf opgestelde classificatiecriteria voor *responders* en *non-responders* niet aansloten bij de praktijk. Ondanks de classificatie als *non-responder* werd bij zes patiënten de behandeling met esketamine voortgezet. Dit bevestigt de aanname dat respons op neuropathische pijn moeilijk te beoordelen is op basis van vooropgestelde criteria, en dat pijn een multifactorieel probleem is. Dit had echter geen effect op de eindpunten van dit onderzoek.

CONCLUSIE

De gemiddelde *steady state*-concentraties van esketamine en norketamine in de *responder*-groep waren lager dan die in de *non-responder*-groep, waarbij de norketamine *steady state*-concentratie mogelijk verschillend is tussen beide groepen. Een PKPD-relatie is op basis van deze resultaten niet uitgesloten. Dit onderzoek kan bijdragen aan de optimalisatie van de behandeling met laaggedoseerd esketamine via continue intraveneuze infusie en de zoektocht naar mogelijke referentiewaarden. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.