

Afwijkende leverwaarden en behandeling met esketamine in verband met pijn; mogelijk een causaal verband

Joep Scholl ^{a*}, Albert Dahan ^b en Annemarie Hansma ^c

^a Medisch bioloog, wetenschappelijk medewerker Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

^b Hoogleraar anesthesiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

^c Arts, wetenschappelijk medewerker Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

* Correspondentie: j.scholl@lareb.nl.

Kernpunten

- Het anestheticum esketamine wordt in de praktijk tevens gebruikt als analgeticum bij therapieresistente neuropathische pijn.
- De cumulatieve dosis van esketamine bij neuropathische pijn is vele malen hoger dan bij anesthesie, waardoor het bijwerkingenprofiel anders kan zijn dan verwacht.
- Continue infusie met esketamine bij pijnbestrijding kan mogelijk leiden tot afwijkende leverwaarden en het is goed hierop bedacht te zijn wanneer het voor deze indicatie gebruikt wordt.

Inleiding

Esketamine is in Nederland geregistreerd als anestheticum en wordt tevens in gespecialiseerde centra gebruikt bij de behandeling van ernstige en veelal therapieresistente neuropathische pijn [1, 2]. In de literatuur is niet veel casuïstiek te vinden over afwijkende leverwaarden na gebruik van esketamine [3-5]. In dit artikel beschrijven wij vier meldingen die het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving van afwijkende leverwaarden na esketamine in verband met pijn.

Casus

De vier meldingen betroffen vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 40 tot en met 65 jaar. Bij drie patiënten was de indicatie voor het gebruik van esketamine het complex regionaal pijnsyndroom type 1 (CRPS-1) en bij één patiënte een combinatie van neuropathische en nociceptieve pijn na herhaalde enkelchirurgie. De tijd tussen het starten met esketamine en het optreden van de afwijkende leverwaarden (latentietijd) bedroeg twee tot vijf dagen. Bij alle patiënten trad herstel op na het staken van de esketamine of ze waren herstellende bij de melding van de casus; in een enkel geval was er sprake van een aanvullende behandeling. Bij twee

ABSTRACT

Abnormal liver test results and esketamine for pain treatment; a possible causal relationship

INTRODUCTION

In clinical practice, esketamine is used both as an anaesthetic and as an analgesic in the treatment of severe neuropathic pain. Due to the relatively high cumulative dosages in the latter indication, previously unknown adverse drug reactions may become apparent.

DESCRIPTION

We describe the reports of four patients received by the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. All patients were treated with esketamine for neuropathic pain, and developed abnormal liver test results within a few days.

DISCUSSION

Abnormal liver test results can have several causes, including the use of drugs. The four reports may indicate an association between the use of esketamine for neuropathic pain and abnormal liver test results. The hepatic disorders could be allergic in nature, however, due to the relatively high cumulative doses, a direct cytotoxic reaction should also be considered possible.

CONCLUSION

In our opinion, abnormal liver test results are a possible adverse drug reaction that deserves attention when using esketamine in the treatment of pain.

Scholl J, Dahan A, Hansma A. Afwijkende leverwaarden en behandeling met esketamine in verband met pijn; mogelijk een causaal verband. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1524.

patiënten werd een causaal verband als 'mogelijk' en bij twee als 'waarschijnlijk' beoordeeld volgens de score op de Naranjo-causaliteitsschaal [6]. De casus van patiënten A en B worden hier in meer detail beschreven, aangezien wij bij deze casus beschikten over de uitslagen van het laboratoriumonderzoek.

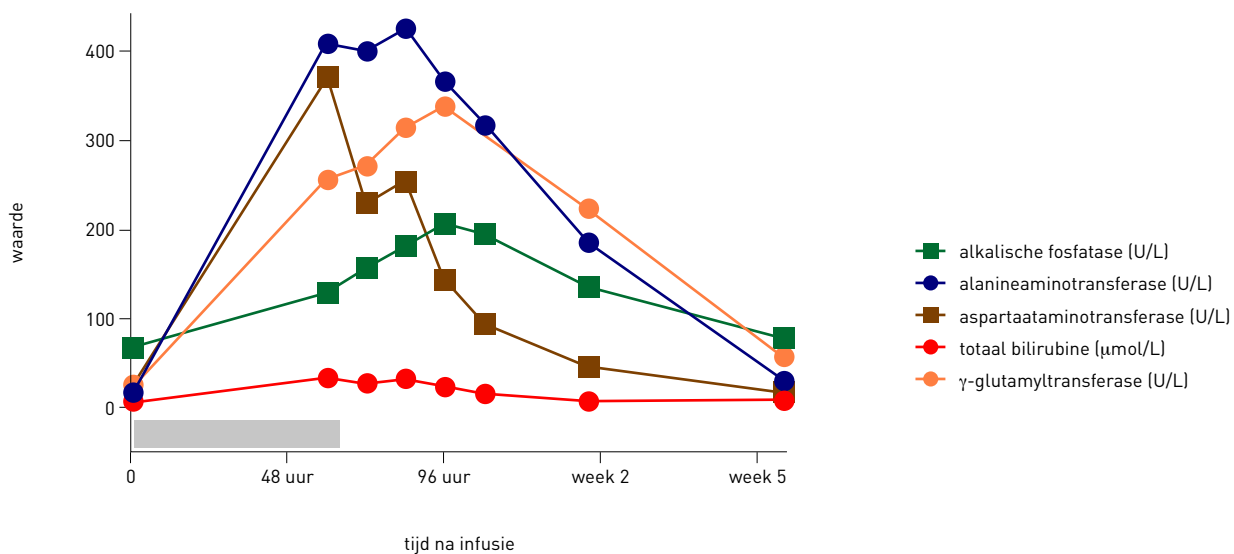
Patiënte A was een 65-jarige vrouw zonder allergieën in de voorgeschiedenis. Eerder werd zij behandeld met esketamine; er traden toen geen bijwerkingen op. In verband met CRPS-1 werd zij opnieuw behandeld met esketamine via een continue intraveneus infuus, in een oplopend schema (maximaal 19,5 mg/uur). Comedicatie was bisoprolol, tra-

madol en paracetamol + codeïne. Voorafgaand aan de start met esketamine waren de laboratoriumwaarden als volgt: totaal bilirubine 7 $\mu\text{mol/L}$; alkalische fosfatase 68 U/L; alanineaminotransferase (ALAT) 18 U/L; aspartaataminotransferase (ASAT) 14 U/L; γ -glutamyltransferase (γ -GT) 24 U/L; lactaatdehydrogenase (LDH) 182 U/L. Eén dag na de start met esketamine werd domperidon toegevoegd. Een dag later kreeg mevrouw last van koorts (maximaal 38,3°C), huiduitslag en afwijkende leverwaarden (totaal bilirubine 33 $\mu\text{mol/L}$; alkalische fosfatase 128 U/L; ALAT 409 U/L; ASAT 374 U/L; γ -GT 257 U/L; LDH 424 U/L (figuur 1). De patiënte werd behandeld met clemastine en betamethason huidemulsie; de esketamine, tramadol, paracetamol + codeïne en domperidon werden gestaakt. De patiënte herstelde van alle klachten maar was een paar maanden later nog vermoeid. Deze casus is reeds elders beschreven [3].

Patiënte B was een vrouw van 50 jaar. Eerder werd zij behandeld met esketamine, waarbij ons niet bekend is of zij toen bijwerkingen had. De patiënte werd opnieuw met een continue infusie esketamine behandeld voor neuropathische pijn bij CRPS-1 van beide armen. De dosering werd gedurende vier dagen opgevoerd van 4 tot 8 mg/uur. Patiënte gebruikte enige jaren amlodipine. Vier dagen na de start met esketamine liet laboratoriumonderzoek de volgende waarden zien: totaal bilirubine 12 $\mu\text{mol/L}$; alkalische fosfatase 294 U/L; γ -GT 1053 U/L; ASAT 252 U/L; ALAT 829 U/L; LDH 218 U/L. Diezelfde dag werd de esketamine gestaakt, waarna de patiënte geleidelijk herstelde. Twee maanden later waren de leverwaarden genormaliseerd.

De overige twee casus (patiënten C en D) betroffen vrouwen van respectievelijk 40 en 41 jaar bij wie respectievelijk vier en vijf dagen na het starten met een oplopende dosering esketamine (7,5 tot 20 mg per uur respectievelijk 5 tot 25 mg per uur) afwijkende leverwaarden werden geconstateerd. Patiënte C had, naast de afwijkende leverwaarden, hoofdpijn en ervoer een dag later ook misselijkheid. In verband met de hoofdpijn startte de patiënte op dezelfde dag waarop zij met esketamine was gestart met paracetamol viermaal daags 1 gram intraveneus. Een dag later startte zij in verband met misselijkheid met ondansetron. De melder gaf aan dat de paracetamol ook verdacht was van het veroorzaken van de bijwerking. De paracetamol werd op dezelfde dag gestaakt als de esketamine. In de voorgeschiedenis had deze patiënte orthopedische ingrepen en hypothyreoïdie. Zij had al eerder esketamine gebruikt en ervoer toen hoofdpijn, misselijkheid en sufheid als bijwerkingen. Bij casus D werden ook tramadol en amitriptyline door de melder aangemerkt als verdacht van het veroorzaken van de bijwerking. De tramadol gebruikte mevrouw zo nodig in verband met neuropathische en nociceptieve pijn sinds het jaar voor het optreden van de afwijkende leverwaarden. De amitriptyline gebruikte de patiënte sinds ongeveer twee jaar voor het optreden van de gestoorde leverwaarden in verband met een slaapproornis. De melder gaf echter aan dat de bijwerking zeer waarschijnlijk het gevolg was van de esketamine. Op het moment van melding, drie dagen na het staken van de esketamine, waren deze beide patiënten herstellende.

Figuur 1 Verloop van de leverwaarden van patiënte A



De grijze balk geeft de periode van esketaminetoediening weer. Met toestemming van de auteurs overgenomen uit [3].

Beschouwing

De voorgaande vier casus met afwijkende leverwaarden na esketamine duiden op een nog relatief onbekende mogelijke bijwerking van dit geneesmiddel. Mogelijk speelt de hoge cumulatieve dosis die bij de *off label*-indicatie pijnbestrijding gebruikt wordt, hierbij een rol.

Leverschade als gevolg van geneesmiddelengebruik kan zowel allergisch als niet-allergisch van aard zijn. Bij het allergische beeld treden de klachten op binnen zes weken na de start van het middel, en vaak tevens met koorts, exantheem en eosinofilie; er is geen sprake van dosisafhankelijkheid. De schade wordt veroorzaakt door een steriele ontstekingsreactie [7].

De niet-allergische variant heeft een latentietijd van een maand tot een jaar, waarbij koorts, exantheem en eosinofilie zeldzaam zijn. Mogelijk is hier wel sprake van dosisafhankelijkheid. De schade wordt in dit geval veroorzaakt door oxidatieve stress, mitochondriale schade en falende cellulaire adaptatie [7]. Onderzoek met humane hepatocellen laat zien dat blootstelling aan esketamine apoptose kan induceren [8]. Mogelijk zou esketamine een direct hepatotoxisch effect kunnen hebben. In één casus (patiënte A) was sprake van afwijkende leverwaarden in combinatie met huiduitslag en koorts. De klachten traden twee dagen na het starten met esketamine op. De bijkomende verschijnselen en de latentietijd passen bij een allergisch beeld. Bij de overige casus zijn geen aanvullende verschijnselen gemeld die op een allergisch beeld wijzen. Bij alle patiënten traden de klachten echter minder dan een week na het starten van de therapie op en was er sprake van een eerdere behandeling met esketamine. Beide factoren pleiten voor een mogelijke allergische origine.

Er kan echter ook sprake zijn van een niet-allergisch beeld waarbij een deel van de leverschade mogelijk al eerder kan zijn ontstaan. Een verklaring voor het sneller optreden van een niet-allergisch beeld kan gevonden worden in de totale dosering die de patiënten ontvingen. De aanbevolen (intraveneuze) dosering van esketamine als anestheticum bedraagt 0,5 tot 1 mg/kg lichaamsgewicht voor de inductie van de anesthesie en voor het onderhoud zo nodig één of meerdere aanvullende toedieningen van 0,25 tot 0,5 mg/kg. Voor patiënte B met een gewicht van 70 kg komt dit neer op circa 70-140 mg voor een anesthesieduur van 1 tot 2 uur. De dosering van patiënte B liep echter op tot 192 mg per dag met een behandelduur van ongeveer vier dagen. Hoewel de exacte totale dosis esketamine ons niet bekend is, is het aannemelijk dat deze ongeveer 500 mg bedroeg.

Daarnaast heeft wellicht de comedatie, zoals paracetamol, een rol gespeeld in het ontstaan van de afwijkende leverwaarden. Hoewel patiënte B tevens amlodipine gebruikte, waarbij afwijkende leverwaarden zeer zelden optreden [9], moet hierbij aangemerkt worden dat dit middel al jaren gebruikt werd en dat de tijdsrelatie met het gebruik van esketamine sterker is.

Van het aan esketamine gerelateerde ketamine, dat met

name als recreatiedrug gebruikt wordt, is tevens bekend dat het gal- en leverproblematiek kan veroorzaken [10, 11].

Conclusie

Toediening van esketamine via continue infusie kan door een hoge cumulatieve dosis mogelijk leiden tot afwijkende leverwaarden. De oorzaak van deze afwijkende leverwaarden kan een allergische zijn; maar mede gezien het optreden bij relatief hoge doseringen esketamine kan er tevens sprake zijn van een direct hepatotoxische reactie. Bij het gebruik van esketamine bij de behandeling van neuropathische pijn dient men bedacht te zijn op deze mogelijke bijwerking.

Dit manuscript is tot stand gekomen zonder financiering, ondersteuning of gunstbetoon door derden.

Een huidig onderzoekproject van A. Dahan (effect van perioperatief ketamine op de postoperatieve cognitie van oudere patiënten die electieve grote chirurgie ondergaan onder algehele anesthesie) wordt financieel ondersteund door Eurocept (Ankeveen), de registratiehouder van esketamine in Nederland. Tevens heeft Dahan in het verleden van Eurocept een vergoeding ontvangen voor een voordracht over esketamine.

Literatuur

- 1 Samenvatting van productkenmerken Ketanest-S. Ankeveen: Eurocept; 1999 jan 19. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h22550.pdf>. Geraadpleegd 2013 sep 4.
- 2 Richtlijnen palliatieve zorg. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland. www.pallialine.nl. Geraadpleegd 2013 sep 4.
- 3 Noppers IM, Niesters M, Aarts LP, et al. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain*. 2011 Sep;152(9):2173-8.
- 4 Dundee JW, Fee JP, Moore J, McIlroy PD, Wilson DB. Changes in serum enzyme levels following ketamine infusions. *Anaesthesia*. 1980 Jan;35(1):12-6.
- 5 Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, et al. Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: an open-label phase II study. *Pain Med*. 2008 Nov;9(8):1173-201.
- 6 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
- 7 Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1555-64.
- 8 Lee ST, Wu TT, Yu PY, Chen RM. Apoptotic insults to human HepG2 cells induced by S-(+)-ketamine occurs through activation of a Bax-mitochondria-caspase protease pathway. *Br J Anaesth*. 2009 Jan;102(1):80-9.
- 9 Samenvatting van productkenmerken Norvasc. Capelle aan den IJssel: Pfizer; 2013 feb 8. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h13349.pdf>. Geraadpleegd 2014 feb 12.
- 10 Wong GL, Tam YH, Ng CF, et al. Liver injury is common among chronic abusers of ketamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;12(10):1759-62.
- 11 Turkish A, Luo JJ, Lefkowitz JH. Ketamine abuse, biliary tract disease, and secondary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):825-7.