

Farmacokinetiek van intraveneus en oraal toegediend nimodipine bij IC-patiënten met een subarachnoïdale bloeding

E.L. Sanders ^{a*}, A.J. Wilhelm ^a, B.M. Kors ^b, A.R.J. Girbes ^b en E.L. Swart ^a

^a Afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek, VU medisch centrum, Amsterdam.

^b Afdeling Intensive Care Volwassenen, VU medisch centrum, Amsterdam.

* Huidig adres: Apotheek Westfries Gasthuis, Hoorn. Correspondentie: l.sanders@westfriesgasthuis.nl.

KERNPUNTEN

- De biologische beschikbaarheid van nimodipine bij IC-patiënten met een subarachnoïdale bloeding vertoont een grote interindividuele variabiliteit.
- Er is geen duidelijke relatie tussen de hoogte van de serumconcentraties nimodipine en de benodigde dosering norepinefrine.
- Er is geen significant verschil gevonden in het aantal wisselingen in pompstanden voor norepinefrine tijdens orale dan wel intraveneuze toediening van nimodipine.

Inleiding en doel

Nimodipine wordt gebruikt ter preventie van vaatspasmen na een subarachnoïdale bloeding (SAB). Secundaire ischemie is een veel voorkomende oorzaak van slechte uitkomsten bij patiënten met een SAB. De pathogenese is nog niet geheel opgehelderd, maar aangenomen wordt dat de ischemie is gerelateerd aan het optreden van vaatspasmen [1]. Uit experimenteel onderzoek is gebleken dat nimodipine vaatspasmen kan tegengaan of voorkomen en dat het over neuroprotectieve eigenschappen beschikt [2, 3]. In een Cochrane-review is aangetoond dat calciumantagonisten het absolute risico op een ongunstige neurologische uitkomst reduceren met 5,3% [4].

Nimodipine kan zowel oraal als intraveneus worden toegediend. De meeste gerandomiseerde onderzoeken zijn uitgevoerd met oraal nimodipine en in bovengenoemd review wordt gesteld dat voor intraveneuze toediening niet is aangetoond dat die het risico op een slechte uitkomst vermindert [4]. Een Frans placebo-gecontroleerd onderzoek liet bij 127 patiënten wel een voordeel zien van intraveneus toegediend nimodipine [5]. Op een afdeling intensive care (IC) is orale toediening niet altijd mogelijk en het door de sonde geven van de fijngemalen tabletten leidt soms tot moeilijk te corrigeren tensiedalingen. Daarnaast is de opname in de darm bij IC-patiënten moeilijk voorspelbaar.

Nimodipine wordt hepatisch geklaard door CYP3A4 en heeft geen actieve metabolieten.

Het doel van dit onderzoek is het beschrijven van de farmacokinetiek van nimodipine na zowel intraveneuze als orale toedie-

ABSTRACT

Pharmacokinetics of intravenous and oral nimodipine in ICU patients with a subarachnoid haemorrhage

OBJECTIVE

To describe the pharmacokinetics of nimodipine after intravenous and oral administration within the same ICU patients with a subarachnoid haemorrhage with a special focus on oral bioavailability.

DESIGN

Prospective, non-randomised, observational study, taking place at the adult ICU at the VU Medical Centre in Amsterdam.

METHODS

Patients started with intravenously administered nimodipine followed by orally administered nimodipine, in accordance with the existing subarachnoid haemorrhage protocol. Nimodipine serum levels were determined at different points in time during treatment. Pharmacokinetic calculations were performed using MWPharm.

RESULTS

A two-compartment model best described the data. A large inter-individual variability in oral bioavailability of nimodipine was found (0.6-32%). To investigate the influence of nimodipine administration on haemodynamics, the administration of norepinephrine was monitored as well. There was no significant difference between the dosages of norepinephrine needed during oral versus intravenous nimodipine therapy. Also the number of norepinephrine pump changes per 24 hour was not significantly different.

CONCLUSION

Our study shows a large inter-individual variability in oral bioavailability of nimodipine in ICU patients with a subarachnoid haemorrhage. There was no significant difference in dosage of norepinephrine between the patients receiving nimodipine orally or intravenously. Based on the results, we prefer intravenous administration of nimodipine.

Sanders EL, Wilhelm AJ, Kors BM, Girbes ARJ, Swart EL. Farmacokinetiek van intraveneus en oraal toegediend nimodipine bij IC-patiënten met een subarachnoïdale bloeding. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1129.

ning bij IC-patiënten met een SAB. Specifiek is de variabiliteit van de orale biologische beschikbaarheid in deze patiëntengroep onderzocht.

TABEL 1
Patiëntengegevens

Variabele	Waarde
Leeftijd (jaar) (gemiddelde ± sd)	57 ± 11
Mannen : vrouwen	4 : 3
APACHE II Score (gemiddelde ± sd)	21 ± 5
Dosering intraveneus nimodipine (mg/uur) (gemiddelde, spreiding)	1,1 (0,5-2,0)
Duur intraveneuze behandeling (uur) (gemiddelde, spreiding)	62 (25-112)
Dosering norepinefrine tijdens intraveneus nimodipine (mg/uur) (gemiddelde, spreiding)	1,2 (0,8-1,9)
Dosering norepinefrine tijdens oraal nimodipine (mg/uur) (gemiddelde, spreiding)	0,9 (0,3-1,4)
Gemiddeld aantal pompstandwisselingen norepinefrine per 24 uur tijdens intraveneus nimodipine	7,3 (3,3-18,5)
Gemiddeld aantal pompstandwisselingen norepinefrine per 24 uur tijdens oraal nimodipine	6,9 (0,6-16,6)

Methoden

Ontwerp en populatie

Het onderzoek had een prospectieve, niet-gerandomiseerde, observationele opzet. Het werd, na toestemming van de medisch-ethische toetsingscommissie, uitgevoerd op de IC Volwassenen van het VU medisch centrum in Amsterdam.

Patiënten met een leeftijd tussen 18 en 70 jaar die volgens het vigerende SAB-protocol werden behandeld, zijn geïncludeerd na het verkrijgen van *informed consent* van een naaste. Exclusiecriteria waren zwangerschap, verwacht overlijden binnen 24 uur, ernstige leverfunctiestoornissen en gebruik van geneesmiddelen die een klinisch relevante interactie geven met nimodipine.

Medicatie

Bij opname werd volgens protocol gestart met continue intraveneuze toediening van 0,4 mg nimodipine per uur. Indien de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) daalde onder 90 mmHg, werd norepinefrine toegediend tot de streef-MAP werd behaald. Bij een adequate tensie werd na telkens 1 uur met 0,4 mg/uur opgehoogd tot een pompstand van 2 mg/uur werd bereikt. Indien mogelijk werd na 24 uur overgegaan op orale toediening, zesmaal daags 60 mg, gemalen en via sonde (maag of duodenum). De totale behandelduur was 21 dagen.

Om de invloed van nimodipine op de bloeddruk te onderzoeken is de dosering norepinefrine gemonitord tijdens de intraveneuze en de orale periode.

Serumspiegels

De serumspiegel nimodipine werd bepaald:

- 15, 30, 60 min, 2, 4, 8, 12 en 24 uur na start van intraveneus nimodipine;
- 0, 30, 60 min, 2 en 4 uur na stoppen van intraveneus nimodipine (na 4 uur werd gestart met orale toediening);
- 15, 30, 60 min, 2 en 4 uur na starten van orale toediening; na vijf dagen orale toediening werd dit herhaald.

De analyse van de bloedmonsters vond plaats met een gevalideerde LC-MS/MS-methode (Thermo) [6, 7] met nitrendipine als interne standaard. Gezien de selectiviteit en de specificiteit is gekozen

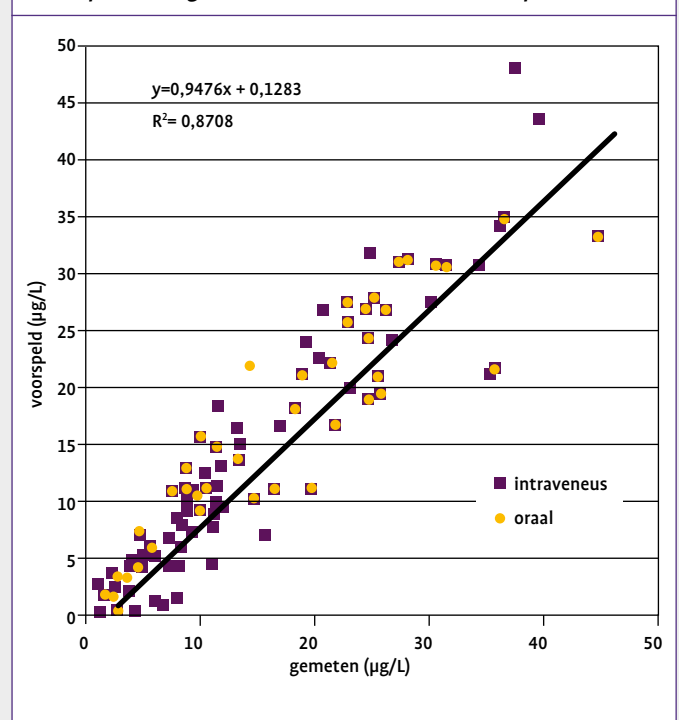
voor een bepaling met massaspectrometrische detectie. Monsters werden tegen licht beschermd.

Farmacokinetische parameters werden berekend met MWPharm.

Resultaten

Er zijn 10 patiënten geïncludeerd. Van 7 patiënten was een volledig intraveneus en oraal profiel beschikbaar. Bij de overige 3 waren onvoldoende gegevens beschikbaar door overplaatsing of overlijden. De patiëntengegevens zijn beschreven in tabel 1. In figuur 1 zijn de voorspelde en de gemeten concentraties nimodipine weergegeven. Een tweecompartimentenmodel beschrijft de farmacokinetiek significant beter dan een ééncom-

FIGUUR 1
Voorspelde en gemeten concentraties nimodipine



TABEL 2
Farmacokinetische parameters

Parameter	Gemiddeld ± sd
Klaring	42 ± 44 L/uur
Verdelingsvolume	0,3 ± 0,2 L/kg
Verdelingscoëfficiënt K_{12}	9,6 ± 8,1 uur ⁻¹
Verdelingscoëfficiënt K_{21}	0,3 ± 0,4 uur ⁻¹
Absorptiesnelheid na orale toediening	1,1 ± 1,5 uur ⁻¹
Biologische beschikbaarheid na orale toediening	0,03 (mediaan; spreiding 0,01-0,32)

partmentmodel (verschil in *log likelihood* -980; $P < 0,001$). Na orale toediening was er een grote interindividuele variabiliteit in serumconcentraties zichtbaar (2-40 µg/L) (figuur 1). De biologische beschikbaarheid varieerde van 0,6 tot 32%. Slechts enkele patiënten kwamen uit op een intraveneuze dosering van 2 mg/uur. Er was geen verschil in het aantal aanpassingen van de pompstand of de dosering van norepinefrine tijdens de periode van orale toediening ten opzichte van de periode van intraveneuze toediening.

Beschouwing

In de literatuur is slechts één studie bekend waarin is gekeken naar de farmacokinetiek van nimodipine bij SAB-patiënten [8]. Soppi e.a. berekenden met behulp van noncompartmentele analyse uitsluitend de AUC en de C_{max} van nimodipine bij 17 SAB-patiënten. Driekwart van de onderzoekspopulatie was bij bewustzijn en in staat medicatie oraal in te nemen (Hunt en Hess graad II). Onze onderzoekspopulatie was comateus en medicatie werd eerst intraveneus en daarna via een maagsonde toegediend. Verder werd in het onderzoek van Soppi gekeken naar het verschil in opname van twee soorten enterale therapie (tabletten en een suspensie) naast een intraveneuze therapie. Ook in dit onderzoek vonden wij (net als Soppi) in de groep met enteraal nimodipine een grote interindividuele variabiliteit in serumconcentratie (1-40 µg/L).

Dorhout Mees e.a. [4] voerden een meta-analyse uit van 16 onderzoeken en kwamen tot de conclusie dat intraveneuze toediening van calciumantagonisten bij SAB-patiënten niet kan worden aanbevolen voor routinematige toepassing. In hun Cochrane-review zijn onderzoeken met orale en intraveneuze nimodipinebehandeling vergeleken. De behandelduur in de meeste studies is 21 dagen. Orale toediening van nimodipine (zesmaal daags 60 mg) gaf een relatief risico op een ongunstige neurologische uitkomst van 0,67 [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 0,55-0,81]. Dit resultaat is toe te schrijven aan één groot onderzoek. De intraveneuze toediening 0,5 µg·kg⁻¹·min⁻¹ (ongeveer 1,8 mg/uur) geeft een relatief risico van 0,85 (BI95 0,57-1,28). Op basis van de genoemde uitkomst, het kostenaspect en de kans op hypotensieve effecten bij een intraveneuze toediening, wordt een voorzichtige conclusie getrokken in het voordeel van de orale vorm.

In de Cochrane-review keken Dorhout Mees e.a. naar de uitkomst na een SAB en niet zozeer naar farmacokinetische verschillen; het

bewijs voor hun conclusie beschrijven zij zelf als “voor discussie vatbaar”. Onze resultaten tonen aan dat er een grote interindividuele variabiliteit is in biologische beschikbaarheid. In de productinformatie wordt een biologische beschikbaarheid vermeld tussen 12 en 16% [9]. Dit betreft echter geen IC-patiënten. Zoals zichtbaar is in tabel 2, wordt bij onze patiënten een lage biologische beschikbaarheid gevonden met een grote spreiding (0,6-32%), wat verklaard kan worden door de variabele orale absorptie, die zich bij IC-patiënten vaak voordoet.

Of er een relatie is tussen de serumconcentratie en het effect op vaatspasmen is niet bekend. In het onderzoek van Soppi e.a. werden na intraveneuze toediening hogere concentraties (*steady state* 50 µg/L) bereikt dan wij hebben gevonden (circa 10-40 µg/L); de enterale waarden zijn wel vergelijkbaar. Het is onduidelijk of de bereikte spiegels na orale toediening voldoende waren om vaatspasmen te voorkomen.

Hypotensie is een dosislimiterende bijwerking van nimodipine bij SAB-patiënten. Dit wordt opgevangen door de toediening van norepinefrine tot een streef-MAP van 90 mmHg. Er is geen duidelijke relatie tussen de hoogte van de serumconcentratie nimodipine en de benodigde dosering norepinefrine. Evenmin wordt een verschil gevonden in het aantal wisselingen in pompstanden voor norepinefrine. Gezien de gemiddelde dosering intraveneus nimodipine lijkt niet bij elke patiënt de gewenste therapeutische dosering te zijn bereikt. Een adequate MAP is voor de cerebrale perfusie eveneens van groot belang en daarom moet gebalanceerd worden tussen een adequate MAP, de daarvoor benodigde dosering norepinefrine en de streefdosering nimodipine.

Conclusie

Ons onderzoek toont een grote interindividuele variabiliteit in biologische beschikbaarheid van nimodipine bij IC-patiënten met een SAB. Op grond van deze resultaten geven wij de voorkeur aan een intraveneuze toepassing.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van E.L. Sanders.

LITERATUUR

1. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928-39.
2. Wanner-Olsen H, Gaarskaer FB, Mikkelsen EO, et al. Studies on concentration-time profiles of nimodipine enantiomers following intravenous and oral administration of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *Chirality*. 2000;12(9):660-4.

- 3 Nauta ILD. Plaatsbepaling calciumantagonisten bij cardiovasculaire aandoeningen. *Geneesmiddelenbulletin*. 1996;30(5):51-7.
- 4 Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000277.
- 5 Desbordes JM, Ades PE, Guggiari M. Nimodipine intraveineuse dans le traitement curatif du vasospasme cérébral secondaire aux hémorragies méningées par rupture anévrysmale: étude comparative multicentrique. *Agressologie*. 1989;30(7):438-40.
- 6 Massaroti P, Moraes LA, Marchioretto MA, et al. Development and validation of a selective and robust LC-MS/MS method for quantifying amlodipine in human plasma. *Anal Bioanal Chem*. 2005;382(4):1049-54.
- 7 Zhang Z, Tian Y, Ni L, Li J. High-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric determination of nisoldipine in human plasma. *J Chromatogr Sci*. 2004;42(9):501-5.
- 8 Soppi V, Kokki H, Koivisto T, et al. Early-phase pharmacokinetics of enteral and parenteral nimodipine in patients with acute subarachnoid haemorrhage – a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):355-61.
- 9 Samenvatting van de productkenmerken Nimotop [laatste volledige herziening 4 februari 2008]. Mijdrecht: Bayer; 2008. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h12060.pdf>.

 NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Amper extra lipidenverlagers bij hartvaatziekten door FPZ-project

Ada Stuurman-Bieze

Van de Steeg-van Gompel en collega's onderzochten of een FPZ-project waarbij apothekers uitgebreid geholpen werden met de implementatie, betere resultaten opleverde dan onder apothekers die zonder intensieve ondersteuning het project uitvoerden. Het project bestond voor de apotheker uit het organiseren van een farmacotherapieoverleg over de recent (toen, in 2006) aanbevolen secundaire preventie met lipidenverlagers bij patiënten met hartvaatziekten, het identificeren van patiënten met mogelijke hartvaatziekten die wel trombocytenuitremmers gebruikten maar geen lipidenverlagers, en het aanleveren van de patiëntenlijsten aan de huisartsen. De huisartsen rapporteerden aan de apotheek of een lipidenverlager geïndiceerd was of dat er geen indicatie of zelfs een contra-indicatie voor bestond. De deelnemende apotheken werden voor de start gerandomiseerd en de gemeten uitkomst was een daadwerkelijk recept met een lipidenverlager voor die patiënt binnen zes maanden.

De ondersteuning voor de interventiegroep (37 apotheken aan de start en 27 met gemeten eindresultaat) bestond uit documentatie over de achtergronden van secundaire preventie, een scholingsbijeenkomst met communicatietraining, telefonische ondersteuning en attentiemails. De controlegroep (34 apotheken aan de start en 25 met gemeten eindresultaat) ontving alleen de documentatie. Beide groepen apotheken gebruikten SFK-selecties voor de identificatie van de patiënten met trombocytenuitremmers maar zonder lipidenverlager. De regionale ziektekostenverzekeraars ondersteunden het project, dat in de plaats mocht komen van kwaliteitszorgplan en kwaliteitsjaarverslag.

Binnen zes maanden werd aan 276 interventiepatiënten (N = 4800) en 238 controlepatiënten (N = 4462) een recept voor een lipidenverlager verstrekt, wat niet significant verschilde. Dat kwam overeen met slechts 5,8% respectievelijk 5,3% van alle met SFK-criteria geselecteerde personen en 14,4% respectievelijk 15,6% van de door de artsen als geïndiceerd beoordeelde. Voor de interventieapothekers hadden de huisartsen wel tweemaal zo veel patiënten beoordeeld en gerapporteerd als voor de controleapothekers – respectievelijk 944 (19,7%) en 482 (10,8%) –, maar de respons van de artsen viel erg tegen. In beide groepen had bijna 40% van de beoordeelde patiënten een indicatie voor secundaire preventie, maar het lage percentage gerealiseerde recepten bij deze patiënten was een tweede tegenvaller.

De conclusie was dat intensieve begeleiding van apothekers bij dit FPZ-project niet leidde tot meer patiënten met lipidenverlagers. De belangrijkste barrière was de bereidheid van de huisartsen om de lijsten te beoordelen en om vervolgens de patiënten te behandelen met de ontbrekende medicatie. Er is niet nagegaan of patiënten misschien de medicatie niet wilden gebruiken.

van de Steeg-van Gompel CH, Wensing M, De Smet PA. Implementation of a pharmacist-led intervention to enhance statin prescribing for secondary prevention in primary care: a cluster randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 maart 15. [online publicatie]

Stuurman-Bieze A. Amper extra lipidenverlagers bij hartvaatziekten door FPZ-project. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:e1122.