

Farmacokinetiek van methylprednisolon na intrathecale toediening van methylprednisolonacetaat bij patiënten met postherpetische neuralgie

P.C.W. Meulenhoff^{a*}, M. Rijdsdijk^b, M. Hanje^b, F.T. Delbeke^c, M.P.H. van den Broek^a, A.F.A.M. Schobben^a en A.J.M. van Wijck^b

^a Divisie laboratoria en apotheek, afdeling apotheek, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^b Divisie perioperatieve zorg en SEH, afdeling anesthesiologie en pijnbehandeling, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^c Dopingcontrolelaboratorium, Universiteit Gent.

* Correspondentie: w.meulenhoff@umcutrecht.nl.

KERNPUNTEN

- Bij onbehandelbare postherpetische neuralgie is intrathecale toediening van methylprednisolonacetaat mogelijk. De effectiviteit en de veiligheid zijn echter nog niet bevestigd.
- Ook in liquor wordt methylprednisolonacetaat omgezet in methylprednisolon.
- De halfwaardetijd voor methylprednisolon na toediening van methylprednisolonacetaat bedraagt circa tien dagen. Dit is ongeveer honderdmaal zo lang als na intraveneuze toediening van methylprednisolon.

Inleiding

Herpes zoster (gordelroos) is een veelvoorkomende infectie die veroorzaakt wordt door reactivatie van het varicellazostervirus, dat ook waterpokken veroorzaakt. Het virus is slapend aanwezig, maar kan bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem actief worden en zich via een zenuw naar de huid verspreiden. Het gevolg is gordelroos, met bijbehorende uitslag en pijn. Meestal verdwijnt de pijn na enkele weken, maar bij 5-10% van de patiënten blijft de pijn bestaan [1]. Wanneer de pijn persisteert na het verdwijnen van de huiduitslag, is sprake van postherpetische neuralgie [2]. De behandeling van postherpetische neuralgie is symptomatisch, waarbij beperkte *evidence* bestaat voor de werkzaamheid van tricyclische antidepressiva, NSAID's, paracetamol, opiaten, gabapentine, pregabaline, lidocaïne en capsäicinerème. De resultaten zijn vaak teleurstellend [3, 4] en een aanzienlijk deel van de patiënten blijkt onbehandelbaar. Uit onderzoek blijken epiduraal toegediende corticosteroiden niet effectief [5]. In een klinisch onderzoek door Kotani e.a. zijn met een intrathecaal toegediende suspensie van methylprednisolonacetaat (MPA) uitstekende resultaten gezien [6]. Toch wordt deze behandeling amper toegepast. Mogelijke redenen hiervoor zijn het ontbreken van bevestigend onderzoek, twijfel over de veiligheid van de

ABSTRACT

Pharmacokinetics of methylprednisolone after intrathecal administration of methylprednisolone acetate in patients with postherpetic neuralgia

OBJECTIVE

Treatment of postherpetic neuralgia is difficult and often disappointing. One randomized controlled trial has been published in which intrathecal administration of methylprednisolone acetate was associated with high efficacy. This treatment has not gained widespread clinical acceptance. This poor acceptance might among other reasons be due to the unknown pharmacokinetic profile of methylprednisolone after intrathecal administration. The objective of this study was to determine the pharmacokinetics of methylprednisolone after intrathecal administration of methylprednisolone acetate.

DESIGN

The study is a monocenter randomized controlled double-blind trial.

METHODS

Patients with intractable postherpetic neuralgia were randomly assigned to receive either lidocaine with intrathecal methylprednisolone acetate or lidocaine alone. Drugs were administered once a week for four weeks. Cerebrospinal fluid samples were taken just before injection and 1, 4 and 8 weeks after the last injection.

RESULTS

During 11 months 5 patients were included in the index group. Up to 59 days after injection methylprednisolone and methylprednisolone acetate were detectable in cerebrospinal fluid. Using Nonmem a one compartment population model could be calculated for methylprednisolone. A clearance of 0.084 L/h (\pm 12%), a distribution volume of 28 L (\pm 27%) and an elimination half-life of 233 h (\pm 29%) were found.

CONCLUSION

Although safety of intrathecal methylprednisolone acetate remains uncertain, this study confirms previous results that intrathecal methylprednisolone acetate administration is possible. Five patients were treated without serious adverse events. Methylprednisolone acetate in cerebrospinal fluid is converted to methylprednisolone. A relatively long elimination half-life of 233 h was found. Additional data to validate effectiveness of intrathecal methylprednisolone acetate in the treatment of intractable postherpetic neuralgia are required.

Meulenhoff PCW, Rijdsdijk M, Hanje M, Delbeke FT, van den Broek MPH, Schobben AFAM, van Wijck AJM. Farmacokinetiek van methylprednisolon na intrathecale toediening van methylprednisolonacetaat bij patiënten met postherpetische neuralgie. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1101.

TABEL 1

Farmacokinetische parameters voor methylprednisolon op basis van liquorconcentraties

Patiënt	A	B	C	D	E
Klaring (L/h)	0,077	0,092	0,125	0,074	0,062
Verdelingsvolume (L)	35,8	24,5	68,8	16,8	16,7
Halfwaardetijd (h)	323	184	380	158	186

medicatie en het ontbreken van gegevens over de kinetiek na intrathecale toediening.

Het doel van dit onderzoek is de kinetiek van intrathecaal toegediend MPA bij patiënten met postherpetische neuralgie te bestuderen. De studie maakt deel uit van een groter onderzoek waarin ondermeer de effectiviteit van MPA wordt bestudeerd.

Methoden

In deze dubbelblinde gecontroleerde studie zijn patiënten geïnccludeerd met postherpetische neuralgie gedurende ten minste zes maanden en een pijnscore hoger dan 4 (VAS 1-10) gedurende de laatste 24 uur ondanks conventionele therapie. De patiënten moesten stabiel zijn op eventuele medicatie voor postherpetische neuralgie. Het onderzoek is na diverse beoordelingsronden goedgekeurd door de METC van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

De patiënten zijn *at random* verdeeld in een behandel- en een controlegroep. De controlegroep kreeg intrathecaal lidocaïne 60 mg in 4 ml glucose 10%, eenmaal per week gedurende vier weken. De behandelgroep kreeg intrathecaal 60 mg MPA-suspensie met 60 mg lidocaïne in 4 ml glucose 10% eenmaal per week gedurende vier weken. De medicatie werd toegediend met een 25 gauge naald ter hoogte van de wervels L2-L3. Het doseerregime kwam overeen met dat in het eerder gepubliceerde onderzoek [6]. Het gebruikte MPA (Depo-Medrol) bevat een potentieel neurotoxisch conserveermiddel. Dit werd verwijderd door centrifugering en verwijdering van het supernatant volgens een eerder beschreven methode [7].

Voorafgaand aan iedere ruggenprik is een liquormonster afgenomen. In de behandelgroep is tevens een, vier en acht weken na de laatste MPA-toediening een liquormonster afgenomen. Deze tijdstippen zijn gekozen op basis van de resultaten van een pilotpatiënt in wie een aanzienlijke verblijftijd van methylprednisolon (MP) was gebleken. Omdat de extra ruggenprikken als belastend werden beschouwd, zijn ze beperkt tot drie en alleen uitgevoerd in de behandelgroep. De controlegroep kreeg op de tijdstippen van de additionele liquorafnames een subcutane 'pseudo'ruggenprik. Op deze wijze kon de blindering voor de patiënt in stand gehouden worden. De blindering voor de onderzoekers werd in stand gehouden door de liquorpuncties te laten uitvoeren door andere artsen.

De liquormonsters zijn geanalyseerd door het geaccrediteerde dopingcontrolelaboratorium van de Universiteit Gent. Voor de analyse van MP en MPA in liquor is een gevalideerde analysemethode (HPLC-MS-MS) ontwikkeld met een ondergrens van 2 ng/ml voor

MPA en 1 ng/ml voor MP (onnauwkeurigheid 5%, imprecisie 1,3%). Tijdens en na de behandeling zijn pijnbeleving, bijwerkingen en MP- en MPA-concentraties in de liquor gemeten. Om de veiligheid van MPA en de herhaalde liquorpuncties te volgen zijn ontstekingsfactoren (C-reactief proteïne, eiwit en glucose) in liquor bepaald.

De MP-resultaten zijn geanalyseerd met behulp van *nonlinear mixed effect modelling* (Nonmem).

In het onderzoek van Kotani [6] gaf de behandeling bij meer dan 90% van de patiënten langdurig goede of uitstekende pijnverlichting, tegen minder dan 5% in de controlegroepen. De benodigde onderzoekspopulatie is berekend met als uitgangspunt dat 50% effect in de behandelgroep en 10% in de controlegroep nog steeds klinisch relevant is. Om dit verschil aan te tonen met een significantie van 5% en een power van 80% is een groepsgrootte van tweemaal 19 patiënten nodig. Omdat de behandeling relatief onbekend is, heeft de METC eerst voor 10 patiënten toestemming gegeven, waarbij in de MPA-groep tevens de kinetiek onderzocht kon worden.

Resultaten

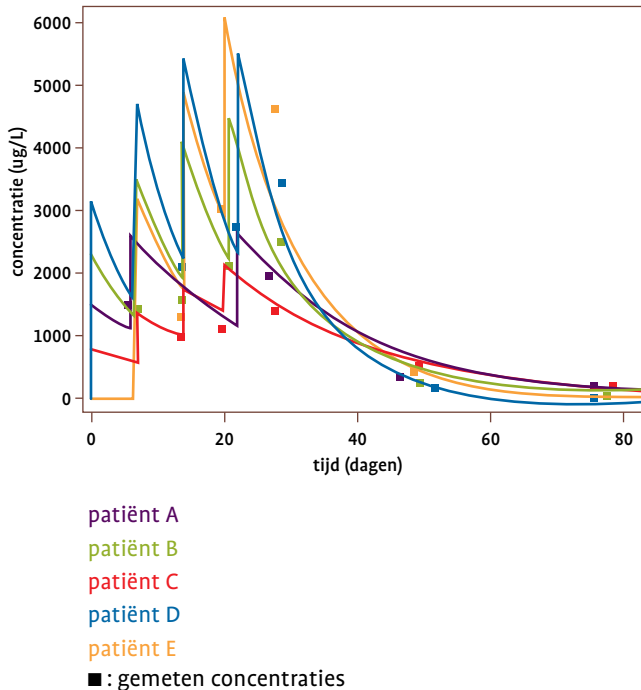
In elf maanden konden 8 patiënten geïnccludeerd worden. 5 patiënten werden behandeld met MPA en lidocaïne, 3 patiënten kregen lidocaïne. De gemiddelde leeftijd in de behandelgroep was 78, in de controlegroep 70 jaar. Tijdens het onderzoek traden geen ernstige bijwerkingen op. Zowel in de behandelgroep als in de controlegroep werd geen C-reactief proteïne in liquor aangetoond. De glucoseconcentraties in zowel controle- als behandelgroep vielen binnen normale waarden (2,4-4,5 mmol/L) en vertoonden voor en na behandeling geen verschil. Zowel in de controle- als in de behandelgroep is een lichte stijging van de eiwitconcentratie waargenomen: gemiddeld 0,51 µg/L (standaarddeviatie 0,12) bij de eerste punctie tot 0,58 µg/L (standaarddeviatie 0,15) bij de vierde punctie.

Tot 59 dagen na de laatste MPA-toediening werden MP en MPA in liquor aangetoond. Van MP zijn concentraties tot circa 5000 ng/ml gemeten. De gemeten MPA-concentraties bedroegen doorgaans 1-15% van de MP-concentratie. Eenmaal echter is een MPA-concentratie van 8000 ng/ml gemeten. Tweemaal (patiënten A en E) zijn onverklaarbaar lage MP- en MPA-concentraties gemeten. Dit komt waarschijnlijk doordat de medicatie – ondanks dat geen afwijking tijdens intrathecale toediening is geconstateerd – epiduraal terecht is gekomen.

Op basis van alle resultaten is voor MP met Nonmem een eencompartimentspopulatiemodel ontwikkeld waarbij een klaring van

FIGUUR 1

Methylprednisolonconcentraties in liquor na intrathecale toediening van 60 mg methylprednisolonacetaat op de dagen 0, 7, 14 en 21



0,084 L/h ($\pm 12\%$) en een verdelingsvolume van 28 L ($\pm 27\%$) is gevonden. Een halfwaardetijd is berekend van 233 uur ($\pm 29\%$). Voor het model is een interindividuele variabiliteit geschat, die 26% voor de klaring en 56% voor het verdelingsvolume bedroeg (tabel 1).

Figuur 1 geeft voor alle patiënten de berekende en de daadwerkelijk gemeten MP-concentraties weer.

Beschouwing

De bijsluiter van Depo-Medrol vermeldt dat dit product niet bedoeld is voor intrathecale toediening. Desondanks zijn in de literatuur tal van casereports te vinden over intrathecale toepassing. De effectiviteit is zelden bevestigd en de veiligheid blijft omstreven [8]. In ons onderzoek is aan 5 patiënten viermaal 60 mg MPA toegediend zonder ernstige bijwerkingen. Ook de analyse van de ontstekingsparameters laat geen verschil zien tussen de controlegroep en de behandelgroep, met uitzondering van de eiwitconcentraties in liquor. De waargenomen stijging is echter niet significant ($p > 0,3$) en klinisch niet relevant. Hierbij dient vermeld te worden dat slechts 5 patiënten geëvalueerd zijn. De kinetiek van MP en MPA in liquor is in dierexperimenten en bij mensen summier onderzocht [9, 10]. Normaliter wordt MPA door serumcholinesterase snel tot de farmacologisch actieve methylprednisolon gehydrolyseerd. Dit onderzoek bevestigt dat deze omzetting ook in liquor plaatsvindt.

Na intraveneuze toediening van MP is de eliminatiehalfwaardetijd van MP 2,3-4 uur [Informatorium Medicamentorum 2009]. In dit onderzoek wordt een aanzienlijk langere halfwaardetijd gevonden. Verwacht mag worden dat een relatief klein en hydrofoob molecuul als MP de bloedhersenbarrière goed passeert. In een dierexperimenteel onderzoek naar de spinale beschikbaarheid van MP na intraveneuze toediening werd de geringe spinale beschikbaarheid verklaard door actief teruggropen van MP door het transporteiwit P-glycoproteïne [10]. De hier gevonden lange verblijftijd van MP wijst niet op een actief transport maar eerder op een verminderde doorlatendheid van de bloedhersenbarrière. Een andere oorzaak voor de relatief lange halfwaardetijd kan voortkomen uit nalevering uit een residu van onopgelost MPA. Aangezien MPA nog lang aantoonbaar is, is dat waarschijnlijk. Voor een farmacokinetische studie ligt het voor de hand topspiegels te bepalen om het verdelingsvolume te bepalen. In deze studie was dat om twee redenen niet mogelijk. Ten eerste diende het aantal puncties tot een minimum beperkt te worden. Ten tweede moet het geïnjecteerde MPA eerst oplossen en hydrolyseren tot MP. Gezien de onbekende variabelen in dit proces was het tijdstip van de topspiegel niet goed in te schatten. In deze studie is ervan uitgegaan dat alle MPA in MP is omgezet en werd na intrathecale toediening een schijnbaar verdelingsvolume gevonden van 17 tot 69 L. Dit relatief grote verdelingsvolume en de forse spreiding daarin kan mede veroorzaakt zijn doordat een deel van het MPA nog als vast residu aanwezig is. Daarnaast kunnen onbekende covariabelen bijdragen aan de relatief grote spreiding van het model.

Conclusie

Dit onderzoek bevestigt de resultaten van een eerdere studie dat herhaalde intrathecale toediening van een MPA-suspensie aan patiënten met postherpetische neuralgie mogelijk is. Bij 5 patiënten zijn geen complicaties geconstateerd. MPA wordt in liquor omgezet in MP, waarbij voor MP een halfwaardetijd van 158 tot 380 uur is gevonden. Deze lange halfwaardetijd wordt mogelijk veroorzaakt door een slechte passage van de bloedhersenbarrière en door nalevering uit vast MPA. Op grond van de gemeten concentraties en de berekende halfwaardetijd lijkt het onnodig gedurende vier weken wekelijks MPA toe te dienen, maar kan met minder ruggenprikken volstaan worden. Om te beoordelen of de behandeling met MPA voor postherpetische neuralgie effectief is moet de afronding van het effectiviteitsonderzoek worden afgewacht.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van P.C.W. Meulenhoff.

LITERATUUR

- 1 Brouwers JRB, Nygard P. Nieuwe hoop door intratheaal corticosteroïde. Postherpetische neuralgie. Pharm Weekbl. 2002;137(2):69-72.
- 2 Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. Pain. 1996;67(2-3):241-51.
- 3 Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. J Fam Pract. 2002;51(2):121-8.
- 4 Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2003;60(8):1274-83.

- 5 van Wijck AJ, Opstelten W, Moons KG, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9506):219-24.
- 6 Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1514-9.
- 7 van Thoor EMRM, Meulenhoff PCW, de Vries PA, Schobben AFAM. Bereiding van intravitreale injecties triamcinolonacetonide voor cystoïd maculaoedeem. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2007;1(4):93-5.
- 8 Nelson DA, Landau WM. Intraspinal steroids: history, efficacy, accidentality, and controversy with review of United States Food and Drug Administration reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):433-43.
- 9 Sehgal AD, Tweed DC, Gardner WJ, Foote MK. Laboratory studies after intrathecal corticosteroids: determination of corticosteroids in plasma and cerebrospinal fluid. *Arch Neurol*. 1963;9:64-8.
- 10 Koszdin KL, Shen DD, Bernards CM. Spinal cord bioavailability of methylprednisolone after intravenous and intrathecal administration: the role of P-glycoprotein. *Anesthesiology*. 2000;92(1):156-63.

Met fytoosterolen verrijkte margarine verlaagt therapietrouw aan statines

Wilma Denneboom

De voedingsmiddelenindustrie ontwikkelt steeds meer producten met een gezondheidsclaim. Zo zijn er margarines die verrijkt zijn met fytoosterolen of fytostanolen, welke de opname van cholesterol in darmmicellen blokkeren. Hierdoor wordt minder cholesterol opgenomen, wat uiteindelijk het LDL-cholesterolgehalte in het bloed verlaagt. In de hier beschreven studie is nagegaan of het gebruik van deze margarines invloed heeft op de therapietrouw aan cholesterolverlagende geneesmiddelen.

Er werd gewerkt met retrospectieve gegevens uit een voedselvragenlijst; hiermee werd het gebruik van fytoosterolen/fytostanolen vastgesteld in een populatiegebaseerd cohort in de periode 1998-2007. De gegevens betreffende voedselinname werden gekoppeld aan apotheekaflevergegevens uit Pharmo-RLS (Pharmacomorbidity-Record Linkage System). Met multivariate *proportional hazard models* volgens Cox werd het risico op stoppen met de statine geschat. De therapietrouw aan statines werd vergeleken tussen gebruikers en niet-gebruikers van de verrijkte margarines. Tevens werden subgroepanalyses uitgevoerd om eventuele verschillen tussen starters en prevalentie gebruikers van statines te vinden.

In de patiëntengroep van 4848 patiënten gebruikten 522 personen alleen statines en combineerden 60 personen deze geneesmidde-

len met verrijkte margarine. Er waren geen verschillen in het percentage statinestoppers tussen de groepen die al dan niet met fytoosterol/fytostanol verrijkte margarine gebruikten. In de groep recente statinestarters stopten meer verrijktmargarinegebruikers binnen twaalf maanden met de statines (*hazard ratio* 2,52; betrouwbaarheidsinterval 1,06-6,00). De therapietrouw was in alle groepen hoog, in de groep die met fytoosterolen/fytostanolen verrijkte margarines gebruikte was de therapietrouw iets lager maar dit verschil was niet statistisch significant ($P < 0,10$). De resultaten tonen dat personen die verrijkte margarines combineren met statines, de statines vaker overslaan en/of vergeten. Verder onderzoek in grotere populaties lijkt zinvol, zeker in populaties met personen die gevoelig zijn voor een lagere therapietrouw.

Eussen SR, de Jong N, Rempelberg CJ, Garssen J, Verschuren WM, Klungel OH. Effects of the use of phytosterol/-stanol-enriched margarines on adherence to statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(12):1225-32.

Denneboom W. Met fytoosterolen verrijkte margarine verlaagt therapietrouw aan statines. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:e1103.