

De farmacokinetiek van levetiracetam na rectale toediening bij gezonde vrijwilligers

M. Slikkerveer ^{a*}, L. van Rossum ^b en A.W.H. Krings ^b

^a Ziekenhuisapotheker, Klinische Farmacie en Toxicologie, academisch ziekenhuis Maastricht.

^b Ziekenhuisapotheker, Klinische Farmacie en Toxicologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen.

* Correspondentie: m.slikkerveer@mumc.nl.

Kernpunten

- Over de farmacokinetiek van rectaal levetiracetam is weinig bekend.
- Levetiracetam wordt rectaal opgenomen.
- De biologische beschikbaarheid van levetiracetam zetabletten is gelijk aan die van tabletten.
- De levetiracetamzetablet is een alternatief voor epilepsiepatiënten met slikproblemen.

Levetiracetam (Keppra) is bestemd voor de behandeling van verschillende typen epilepsie, in zowel monotherapie als adjuvante therapie. Epilepsie wordt veroorzaakt door overmatige elektrische activiteit in de hersenen. Levetiracetam blijkt deze overmatige activiteit te kunnen stabiliseren, waardoor het aantal aanvallen en de intensiteit van de aanvallen afnemen. Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd, maar lijkt te verschillen van de werkingsmechanismen van de andere anti-epileptica.

Om aanvalsvrij te blijven moeten epilepsiepatiënten hun anti-epileptica vaak chronisch gebruiken. Van belang is daarom de therapie niet te onderbreken als de patiënt bijvoorbeeld last krijgt van slikproblemen, braken, verlaagd bewustzijn enzovoort. Ook zijn er onder epilepsiepatiënten veel kinderen, voor wie het slikken van een tablet of een capsule niet prettig is. In het ziekenhuis is de intraveneuze toedieningsvorm een alternatief, maar in andere instellingen of in de thuissituatie behoort deze vorm vaak niet tot de mogelijkheden. In de praktijk is behoefte aan een alternatieve toedieningsvorm van anti-epileptica.

Tot nu toe is weinig onderzoek gedaan naar de rectale toediening van levetiracetam. In twee casussen is een levetiracetamsuspensie rectaal toegediend. Levetiracetam bleek rectaal te worden geabsorbeerd, maar de steady-stateconcentraties waren lager dan na orale toediening [1]. Een derde casus beschrijft een succesvolle behandeling van een insult bij een neonat met rectaal toegediende levetiracetam. Bij deze casus zijn geen plasmaconcentraties bepaald [2].

In dit onderzoek wordt nagegaan of rectale toediening van levetiracetam een alternatief is voor orale toediening. Hierto wordt een vergelijking gemaakt van de *single-dose*-farmacokinetiek van

Abstract

Pharmacokinetics of levetiracetam after rectal administration in healthy volunteers

Objective

To investigate whether rectal administration is an alternative for oral administration by comparing the pharmacokinetics of levetiracetam after single-dose rectal versus oral administration in healthy volunteers.

Design

Single-centre, open-label, single-dose, crossover study.

Methods

We included 13 healthy volunteers who received a levetiracetam 500 mg tablet and after a washout period of at least 7 days, a levetiracetam 500 mg suppository. Blood samples were collected before administration and several times within the first 24 hours after administration of the tablet or suppository, to quantify levetiracetam plasma concentrations. WinNonlin was used to analyse the data.

Results

A one-compartment model was suitable for both oral and rectal administration. The AUC of oral and rectal administration was 6406 vs 6690 mg·l⁻¹·min (p = 0.557). The mean relative bioavailability (AUC_{rectal}/AUC_{oral}) was 104% (SD 23). It took more time to reach maximum peak concentration for the suppository (t_{max} 190 vs 78 min), resulting also in a lower maximum concentration for the rectal administration (C_{max} 7.56 vs 11.65 mg/ml).

Conclusion

Rectal administration is an alternative for oral administration, since there was no significant difference in bioavailability (AUC). Follow-up research should include multi-dose administration and patients with epilepsy.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(9):151-153

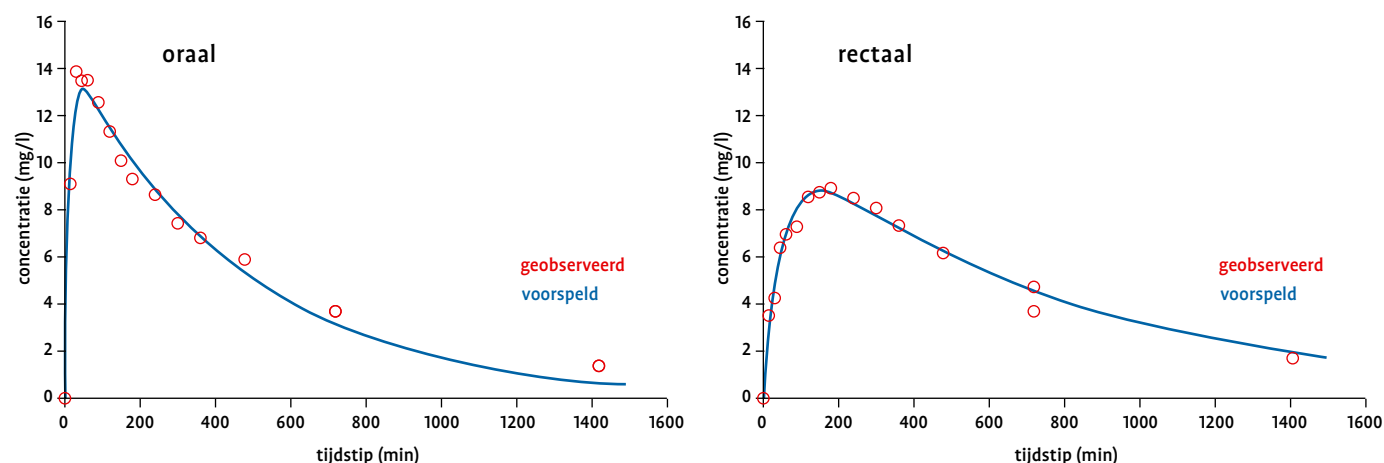
levetiracetam na rectale versus orale toediening bij gezonde vrijwilligers.

Methoden

Het onderzoek is *single-center*, niet geblindeerd, *single-dose*, *crossover* van aard. Het is verricht bij gezonde vrijwilligers en goedgekeurd door de METC. De variatiecoëfficiënt voor de AUC_{oraal} bedroeg in een eerder onderzoek 7,1% [3]. Daarom waren minimaal 8 vrijwilligers nodig om een verschil van 10% in de AUC aantoonbaar te maken (tweezijdige significantiegrens 0,05, gevoeligheid 0,90). De vrijwilligers werden na invulling van een vragenlijst en screening van bloed en urine geïncludeerd. De inclusiecriteria waren: gezonde

Figuur 1

Plasmaconcentratie–tijdcurve van levetiracetam 500 mg na orale toediening (links) en na rectale toediening (rechts)



vrijwilligers tussen 18 en 55 jaar en het tekenen van informed consent. De exclusiecriteria waren epilepsie, zwangerschap, het geven van borstvoeding, antacidagebruik, slechte nierfunctie (creatineklaring <90 ml/min), slechte leverfunctie (ASAT >35 , ALAT >45 , γ GT >50), een darmaandoening en een slechte algemene gezondheid voor bloedafname.

Na een periode van ten minste acht uur nuchter zijn, kregen de vrijwilligers eerst een Keppra-tablet van 500 mg toegediend en na een wash-out-periode van ten minste zeven dagen werd de zetpil levetiracetam 500 mg toegediend. De levetiracetamzetpillen waren bereid uit Keppra-tabletten 500 mg, gedispergeerd in Witepsol H15. Op de volgende tijdstippen vonden bloedafnames plaats: 5 min voor en $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$, 3, 4, 5, 6, 8, 12 en 24 uur na toediening van levetiracetam. De bloedmonsters werden vervolgens afgedraaid en opgeslagen in de vriezer. Levetiracetam werd geanalyseerd met een gevalideerde HPLC-methode met UV-detectie.

Voor de farmacokinetische analyse is gebruikgemaakt van het farmacokinetiekprogramma WinNonlin versie 5.2.1 (Pharsight Corporation). Per toedieningsvorm is een plasmaconcentratie–tijdcurve opgesteld en hieruit zijn de volgende farmacokinetische parameters berekend: klaring (CL), area under the curve (AUC), maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) en tijdstip van maximale concentratie ($t_{\max}$). Uit de literatuur blijkt voor levetiracetam geen duidelijke relatie tussen plasmaconcentratie en effect [4]. De AUC is een algemeen geaccepteerde maat voor de blootstelling aan een middel en de totale blootstelling zegt iets over de effectiviteit. Om een significant verschil tussen de AUC-rectaal en de AUC-oraal aan te tonen, is gebruikgemaakt van een gepaarde t-test.

Resultaten

In totaal zijn 13 vrijwilligers geïnccludeerd: 4 mannen en 9 vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 36 jaar (spreiding 26–52). Alle 13 hebben het onderzoek afgemaakt, 2 personen zijn tijdens de analyse uitgevallen in verband met te weinig materiaal voor de bepaling.

Farmacokinetische analyse

Verschillende farmacokinetische modellen zijn onderzocht. De keuze voor het farmacokinetische model is gemaakt op grond van het Akaike's Information Criterion (AIC) en visuele beoordeling. Het model met de laagste AIC-waarde beschrijft de farmacokinetische gegevens het meest adequaat. Het eencompartimentmodel gaf het beste resultaat en is verder uitgewerkt.

In figuur 1 is een representatieve plasmaconcentratie–tijdcurve van levetiracetam na orale (A) en na rectale toediening (B) weergegeven. In tabel 1 staan de farmacokinetische parameters van de 11 vrijwilligers volgens het eencompartimentmodel met de daarbij behorende standaarddeviatie vermeld.

De AUC's van de orale en de rectale toediening verschillen niet significant ($p = 0,557$). De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid ($AUC_{\text{rectaal}} / AUC_{\text{oraal}}$) bedraagt 104% (SD = 23).

Veiligheid

Bij orale toediening is zesmaal slaperigheid gemeld, tweemaal hoofdpijn en eenmaal duizeligheid. Bij de rectale toediening is vijfmaal slaperigheid gemeld, eenmaal hoofdpijn, eenmaal duizeligheid en eenmaal misselijkheid.

Tabel 1**Farmacokinetische parameters
[gemiddelde (standaarddeviatie)]**

Parameter	Tablet	Zetpil
Maximale plasmaconcentratie (mg/l)	11,65 (2,89)	7,56 (1,85)
Tijdstip maximale concentratie (min)	78 (32)	190 (64)
Klaring (l/min)	0,08 (0,01)	0,08 (0,02)
Area under the curve (mg·l ⁻¹ ·min)	6406 (1061)	6690 (1511)

Beschouwing en conclusie

De farmacokinetiek van levetiracetam kan na orale en rectale toediening bij vrijwilligers het best worden beschreven met een eencompartimentmodel. Voor de orale vorm komt dit overeen met reeds eerder gepubliceerde gegevens [4, 5]. Voor de rectale toediening is dit nog niet eerder in de literatuur beschreven. In tegenstelling tot wat het casereport [1] meldt, blijken de AUC's voor orale en rectale toediening van levetiracetam niet significant te verschillen ($p = 0,557$). Een verschil tussen het casereport en dit onderzoek is de toedieningsvorm (rectale suspensie versus zetpil). Het is echter niet waarschijnlijk dat het verschil hierdoor wordt veroorzaakt.

De absorptie van levetiracetam is uit de zetpil wel trager dan uit de tablet ($t_{\max}$ 190 versus 78 min). Dit is niet verwonderlijk, aangezien het oppervlakte voor absorptie in het rectum veel kleiner is, net als het vloeistofvolume waarin levetiracetam moet oplossen. De maximale concentratie die bereikt wordt is derhalve ook lager bij de rectale toediening ($C_{\max}$ 7,56 versus 11,65 mg/l). Het tijdstip waarop de maximale plasmaconcentratie van levetiracetam na orale toediening is bereikt, komt overeen met wat in de literatuur is beschreven ($t_{\max}$ 78 versus 80 min) [4].

Voor de relatieve biologische beschikbaarheid is een grote standaarddeviatie waargenomen. Bij sommige vrijwilligers was de relatieve biologische beschikbaarheid groter dan 1 en bij anderen

juist kleiner dan 1. Een mogelijke oorzaak hiervoor is de interindividuele variabiliteit. Daarnaast speelt een rol dat de absorptie van levetiracetam na rectale toediening niet evenredig hoeft te zijn met de absorptie na orale toediening.

Qua bijwerkingen zijn tussen orale en rectale toediening weinig verschillen. Over het algemeen werden de zetpillen goed verdragen. Dit onderzoek is slechts uitgevoerd bij een relatief kleine groep gezonde vrijwilligers. Uit eerder onderzoek blijkt echter dat het farmacotherapeutische profiel van levetiracetam bij gezonde vrijwilligers vergelijkbaar is met dat bij epilepsiepatiënten [4]. De verwachting is dat rectale toediening van levetiracetam in de vorm van een zetpil bij patiënten toepasbaar is.

Een beperking van dit onderzoek is de *single-dose*-kinetiekopzet, zodat geen uitspraak kan worden gedaan over een herhaalde toediening van levetiracetam.

Aangezien voor de biologische beschikbaarheid van levetiracetam geen significant verschil is gevonden tussen de tabletten en de zetpillen, betekent dit voor de praktijk dat de zetpillen gelijk gedoseerd kunnen worden aan de tabletten. Dit maakt het overschakelen van de orale toediening naar de rectale toediening gemakkelijk. Eventueel zou bij overschakeling de plasmaconcentratie van levetiracetam, vanwege individuele verschillen, tijdelijk kunnen worden gevolgd.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M. Slikkerveer.

LITERATUUR

- 1 Gustafson MC, Penovich PE, Frost MD. Antiepileptic drugs: all ages. *Epilepsia* 2005;46(8):211.
- 2 Arun K. Antiepileptic drugs: pediatrics. *Epilepsia* 2005;46(8):196.
- 3 Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006;28(5):734-44.
- 4 Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(11):707-24.
- 5 Pigeolet E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in Japanese and western adults. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(6):503-12.