

Veiligheid en verdraagbaarheid van verneveling van amoxicilline + clavulaanzuur bij stabiele COPD-patiënten

L.C. Nijdam ^{a*}, J.C. Kuijvenhoven ^b, P.D.L.P.M. van der Valk ^c, M.G.J. Brusse-Keizer ^d, J. van der Palen ^e en K.L.L. Movig ^a

^a Ziekenhuisapotheeker, afdeling klinische farmacie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^b Longarts i.o., afdeling longgeneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^c Longarts, afdeling longgeneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^d Klinisch epidemioloog, Medical School Twente, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^e Klinisch epidemioloog, Afdeling Onderzoeksmethodologie, Meetmethoden en Data-analyse, Universiteit Twente, Enschede.

* Correspondentie: l.nijdam@mst.nl.

Kernpunten

- De effectiviteit van antibiotica bij COPD-exacerbaties is controversieel.
- Twee derde van de patiënten bereikt bij conventionele orale toediening van amoxicilline + clavulaanzuur geen adequate amoxicillinespiegels in sputum.
- Door inhalatie van verneveld amoxicilline + clavulaanzuur worden in sputum amoxicillinespiegels bereikt boven de MIC₉₀.
- Inhalatie van verneveld amoxicilline + clavulaanzuur is veilig en wordt goed verdragen.

Inleiding

De behandeling van COPD-exacerbaties kan mogelijk verbeterd worden door lokale toediening van antibiotica, en wel via verneveling. Een effectievere behandelingsmethode voor patiënten met COPD is gewenst aangezien COPD wereldwijd een van de belangrijkste doodsoorzaken is en COPD-patiënten gemiddeld tot drie keer per jaar een exacerbatie hebben [1, 2]. Ziektebelasting en mortaliteit worden voor een groot deel veroorzaakt door deze exacerbaties. Luchtweginfecties, veroorzaakt door bacteriën, virussen of atypische organismen, veroorzaken 50-70% van de exacerbaties [3-6].

Een exacerbatie wordt behandeld met luchtwegverwijders en orale corticosteroiden, veelal aangevuld met orale antibiotica zoals amoxicilline + clavulaanzuur [7]. De effectiviteit van antibiotica bij zulke exacerbaties is echter controversieel [8]. Omdat in eerdere onderzoeken orale corticosteroiden niet tot de standaardtherapie behoorden, is het niet mogelijk de effecten van corticosteroiden te scheiden van die

ABSTRACT

Safety and tolerability of nebulized amoxicillin + clavulanic acid in patients with stable COPD

OBJECTIVE

To study the safety and tolerability of nebulized amoxicillin + clavulanic acid in patients with stable COPD. Acute exacerbations in COPD are often treated with antibiotics. Previous studies showed ineffective amoxicillin concentrations in sputum in two thirds of the patients treated with systemic amoxicillin + clavulanic acid. Local administration, theoretically providing higher concentrations, has not been described before.

DESIGN

Prospective observational intervention study.

METHODS

Nine subjects received ascending doses amoxicillin + clavulanic acid, ranging from 50 + 10 mg up to 300 + 60 mg. Plasma and expectorated sputum samples were assayed for amoxicillin content. Safety was evaluated by spirometry before and after nebulization. Tolerability was evaluated by questionnaire.

RESULTS

Spirometry showed no clinically relevant reduction in FEV₁ after nebulization with amoxicillin + clavulanic acid. In 34 nebulizations only 3 mild adverse events occurred. The sputum amoxicillin quantification showed levels well above MIC₉₀, while no effective levels were found in plasma.

CONCLUSION

Inhalation of nebulized amoxicillin + clavulanic acid is safe and well tolerated. Nebulized amoxicillin + clavulanic acid produces sputum concentrations well above MIC with low systemic exposure.

Nijdam LC, Kuijvenhoven JC, van der Valk PDLPM, Brusse-Keizer MGJ, van der Palen J, Movig KLL. Veiligheid en verdraagbaarheid van verneveling van amoxicilline + clavulaanzuur bij stabiele COPD-patiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1510.

van antibiotica [9-11]. Wordt gebruik van corticosteroiden gestandaardiseerd dan blijkt er bij toevoeging van antibiotica geen verschil in klinische uitkomstmaten [12].

Voorgaand onderzoek laat zien dat patiënten die werden behandeld met amoxicilline + clavulaanzuur, met een sputumamoxicillineconcentratie groter dan de minimale inhiberende concentratie (MIC₉₀), een significant kortere opnameduur hebben dan patiënten die een concentratie onder de MIC₉₀

hebben [13]. Verder is gebleken dat ongeveer twee derde van de patiënten geen sputumconcentratie >MIC90 bereikt bij systemisch gebruik van amoxicilline + clavulaanzuur [13, 14]. Enkele onderzoeken suggereren dat de sputumconcentratie van amoxicilline een betere voorspeller is voor effectiviteit bij COPD dan de plasmaconcentratie [15, 16].

De hypothese is dat lokale toediening van amoxicilline + clavulaanzuur, door middel van inhalatie, hogere sputumspiegels en daarmee een betere werkzaamheid zal geven. Het vernevelen van alleen amoxicilline is eerder beschreven, dit betrof geen onderzoek op klinische effectiviteit en betrof geen COPD-patiënten [17, 18]. Inhalatie van amoxicilline + clavulaanzuur is, voor zover bekend, verder niet in de literatuur beschreven.

Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de veiligheid en de verdraagbaarheid van inhalatie van verneveld amoxicilline + clavulaanzuur.

Methoden

Onderzoekspopulatie

Stabiele COPD-patiënten ouder dan 40 jaar die bekend waren bij de polikliniek longgeneeskunde van het Medisch Spectrum Twente, werden benaderd en geïnformeerd over het onderzoek. Inclusiecriteria waren het hebben van COPD (conform de classificatie van het Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]) zonder exacerbaties in de voorgaande vier weken, en het hebben van een productieve hoest. Exclusiecriteria waren een allergie voor penicilline, amoxicilline of clavulaanzuur, een pneumonie ten tijde van het onderzoek en een longfunctie (uitgedrukt in *forced expiratory volume in 1 second* [FEV₁]) kleiner dan 1,2 L.

Het onderzoek is beoordeeld door de medisch-ethische toetsingscommissie Twente. Alle patiënten gaven schriftelijk toestemming voor deelname. Er is een Data Safety Monitoring Board (DSMB) benoemd.

Onderzoeksmethode

Het betrof een prospectief observationeel interventieonderzoek. Proefpersonen kregen vier opeenvolgende doses verneveld van amoxicilline + clavulaanzuur met tussenpozen van 7-10 dagen. Voor de verneveling werd gebruikgemaakt van een Ventstream vernevelaar met een expiratiefilter in combinatie met een Portaneb compressor. De Ventstream is een jetvernevelaar die is ontworpen voor een snelle verneveling met een hoge respirabele fractie bij een verneveltijd van 2-3 min/mL [19, 20]. De deeltjesgrootteverdeling is in kaart gebracht door Romedic (Meerssen) en voldeed aan de eisen (1-5 µm) [21].

De vernevelingen hebben plaatsgevonden in een onderzoekskamer van de afdeling longgeneeskunde. Om blootstelling aan de omgeving te voorkomen was de vernevelaar voorzien van een expiratiefilter. Indien nodig werd een neusklem geplaatst. Onderzoekers droegen een P3-masker.

Voorafgaand aan elke verneveling werd preventief

200 µg salbutamol als dosis-aerosol toegediend [21]. De vier opeenvolgende doses waren als volgt opgebouwd: 1, 2, 4 en 6 mL à 50 + 10 mg/mL amoxicilline + clavulaanzuur.

De veiligheid van de verneveling is bepaald aan de hand van de verandering in FEV₁ voor versus na verneveling. Een daling van meer dan 20% werd klinisch relevant geacht. Gedurende een drie uur durende observatieperiode kon de proefpersoon een gestandaardiseerde vragenlijst invullen met betrekking tot de bijwerkingen en werd gevraagd om sputum op te hoesten. Aan het einde van de observatieperiode werd een bloedmonster afgenomen.

De amoxicillineconcentraties in sputum en serum werden bepaald met een voor dit onderzoek opgezette en gevalideerde vloeistofchromatografische methode met tweevoudige massaspectrometrie (LC-MS/MS). Plasma- en sputummonsters werden ingevroren opgeslagen. Vóór de bepaling werd het ingevroren sputum gelyseerd met behulp van een Roche MagNA-lyser (beschikbaar gesteld door Regionaal Laboratorium voor Microbiologie Twente Achterhoek) om het sputum te kunnen pipetteren. Een amoxicillineconcentratie >2 mg/L werd als adequaat gedefinieerd en correspondeert met de MIC90 voor de meest voorkomende bacteriële pathogenen bij COPD-exacerbaties [22].

Statistische analyse

De verkregen gegevens zijn geanalyseerd met beschrijven-de statistiek met behulp van SPSS 15.0. Het beoogde aantal te includeren proefpersonen, pragmatisch gekozen, was 8.

Resultaten

Er hebben in totaal bij 9 proefpersonen 34 vernevelingen plaatsgevonden. Eén proefpersoon heeft om niet-medische redenen het onderzoek na twee vernevelsessies verlaten, waarvoor een vervangend proefpersoon is geïncludeerd.

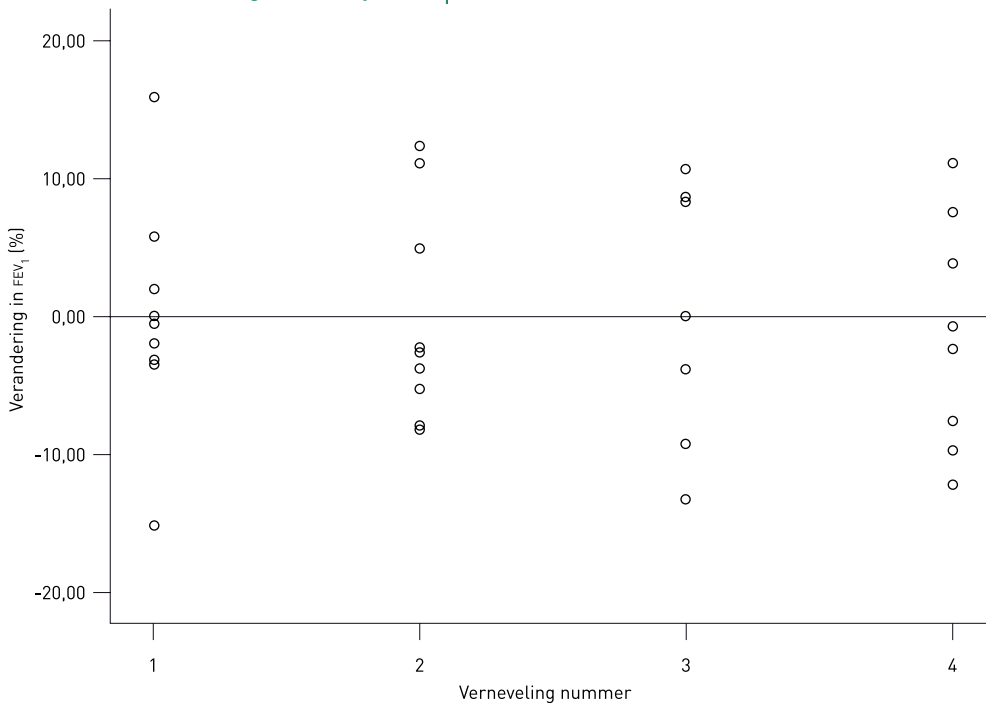
De karakteristieken van de proefpersonen zijn opgenomen in tabel 1.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

Proefpersoon	Geslacht	Leeftijd (jaren)	GOLD-klasse
1	M	67	2
2	M	75	2
3	M	69	3
4	M	71	2
5	M	69	2
6	M	75	3
7	M	71	2
8	M	67	3
9	M	78	2

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Figuur 1 Na inhalatie van verneveld amoxicilline + clavulaanzuur treedt geen klinisch relevante verandering (>20%) op in FEV₁



Veiligheid en verdraagbaarheid

Verneveling geeft wisselende effecten op de FEV₁; er is zowel toename als afname van de FEV₁ waargenomen. Bij geen van deze vernevelingen is de FEV₁ met meer dan 20% verminderd (de grootste daling en stijging bedragen 15%). De veranderingen in FEV₁ van de proefpersonen (FEV₁ voor en na verneveling) zijn weergegeven in figuur 1. Bij deze 34 vernevelingen hebben de proefpersonen drie bijwerkingen gerapporteerd. Ook is drie keer een iets bittere smaak waargenomen.

Twee keer hebben proefpersonen hoesten gerapporteerd als bijwerking, die ze als licht classificeerden. Eén persoon rapporteerde kortademigheid tijdens het vernevelen. Deze proefpersoon weet dit aan een verkeerde ademhaling. Na bewustwording is de verneveling zonder problemen voortgezet. Eén proefpersoon ontwikkelde een aantal dagen na de tweede verneveling een exacerbatie. Een maand na de exacerbatie zijn de overige vernevelingen alsnog zonder bijzonderheden doorlopen. Eén proefpersoon heeft enkele dagen na de tweede verneveling een gastro-enteritis doorgemaakt, welke na 1-2 dagen voorbij was. Nadien is hij verhuisd en gaf hij aan vanwege de reisafstand geen behoefte meer te hebben aan verdere participatie. Conform het protocol is in zijn plaats een negende proefpersoon geïncludeerd. De gerapporteerde bijwerkingen, de exacerbatie en de gastro-enteritis zijn door de DSMB beoordeeld als onafhankelijk van het vernevelen van amoxicilline + clavulaanzuur.

Sputum- en plasmaconcentraties amoxicilline

Er zijn in totaal 29 sputummonsters verkregen. Eén

monster had een concentratie beneden de MIC. De overige monsters hadden concentraties >6,9 mg/L (figuur 2).

In 2 van de 34 verkregen plasmamonsters is amoxicilline gedetecteerd (0,56 en 0,88 mg/L).

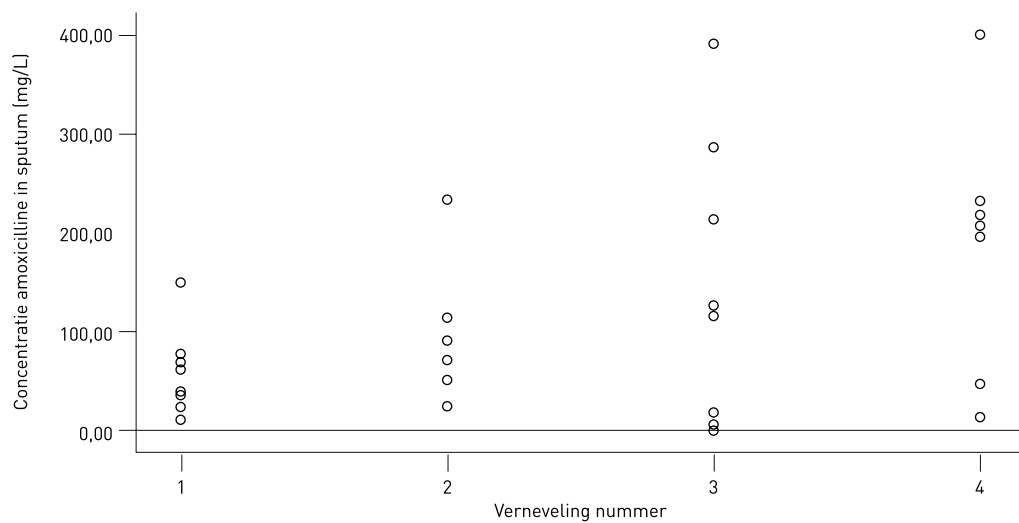
Beschouwing

In dit onderzoek is geen klinisch relevante daling van de longfunctie na verneveling waargenomen en zijn geen ernstige bijwerkingen opgetreden. Zowel stijging als daling van de FEV₁ is geconstateerd. Dit lijkt niet dosisafhankelijk. Uit de resultaten blijkt dat verneveling van amoxicilline + clavulaanzuur niet leidt tot een relevante daling van de FEV₁. Een mogelijke verklaring voor een toename van de FEV₁ is een laat effect van de bronchusverwijder die voor spirometrie wordt gegeven.

De gerapporteerde bijwerkingen zijn door de proefpersonen zelf als licht geclassificeerd en de bijwerkingen lijken geen verband te houden met het onderzoek. De vernevelingen lijken daarmee goed verdragen te worden.

In theorie kan er bij verneveling op drie manieren amoxicilline in het plasma komen: door inslikken van amoxicilline dat bij verneveling is neergeslagen in de mond-keelholte, door opname vanuit de longen naar de bloedbaan, of door ophoesten en inslikken van sputum. Naar verwachting is de systemische blootstelling na inhalatie laag en dat blijkt ook uit deze resultaten: er zijn geen werkzame concentraties amoxicilline in het bloed aangetoond.

Van de sputumamoxicillinespiegels is slechts één resultaat onder de MIC gevonden. Dit monster is verkregen bij

Figuur 2 In 28 van 29 sputummonsters zijn amoxicillineconcentraties >MIC90 (2 mg/L) gevonden

de derde verneveling; bij de eerste verneveling is wel een spiegel boven de MIC gevonden. De overige monsters vertoonden spiegels ruim boven de MIC.

Of het vernevelen van amoxicilline + clavulaanzuur ook zal leiden tot een effectievere behandeling dan bij reguliere zorg, zal in een vervolgonderzoek onderzocht worden.

Concluderend kan gesteld worden dat het inhaleren van verneveld amoxicilline + clavulaanzuur bij stabiele COPD-patiënten in de hier beschreven doseringen veilig kan worden uitgevoerd. Door het vernevelen van amoxicilline + clavulaanzuur kunnen sputumconcentraties > MIC90 worden behaald.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van L.C. Nijdam.

Romedic BV heeft de Ventstream-vernevelaars beschikbaar gesteld zonder voorwaarden.

Literatuur

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 sep 15;176(6):532-55.
- Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002 aug 15;347(7):465-71.
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007 jun;29(6):1224-38.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 mei;157(5 Pt 1):1418-22.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002 okt;57(10):847-52.
- Larsen MV, Janner JH, Nielsen SD, Friis-Møller A, Ringbaek T, Lange P. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(1):26-32.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003 jun 26;348(26):2618-25.
- Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J.* 2001 mei;17(5):995-1007.
- Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2008 mrt;133(3):756-66.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987 feb;106(2):196-204.
- van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C, Hendrix R. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2004 okt 1;39(7):980-6.
- Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, Vlaspoolder F, Jansen HM, Boersma WG. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 jan 15;181(2):150-7.
- Brusse-Keizer M, ten Bokum L, Movig K, et al. Relation between amoxicillin concentration in sputum of COPD patients and length of hospitalization. *COPD.* 2011 apr;8(2):66-70.
- van der Zanden RWMA, Brusse-Keizer MGJ, van der Valk PDLPM, Hendrix MGR, van der Palen J, Movig KLL. Amoxicillineconcentraties in sputum in relatie tot bètalactamase-activiteit bij COPD-patiënten. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2011 jun 17;5(6):91-5.
- Braude AC, Cohen RD, Penner JL, Preston MA, Rebeck AS. Pulmonary disposition of moxalactam. *Chest.* 1984 dec;86(6):881-3.
- Maesen FP, Davies BI, Baur C. Amoxycillin/clavulanate in acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.*

- 1987 mrt;19(3):373-83.
- 17 Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. *Clin Ther.* 1985;7(5):593-9.
- 18 Hill SL, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax.* 1986 jul;41(7):559-65.
- 19 Ho SL, Kwong WT, O'Drowsky L, Coates AL. Evaluation of four breath-enhanced nebulizers for home use. *J Aerosol Med.* 2001 winter;14(4):467-75.
- 20 Le Brun PP, de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Heijerman HG, Frijlink HW. Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 1: the choice of a nebulizer. *Int J Pharm.* 1999 nov 5;189(2):205-14.
- 21 Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2010 jun;30(6):562-84.
- 22 European committee on microbial susceptibility testing (Eucast). Clinical breakpoints. www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Geraadpleegd 2012 nov 21.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1505

Onzekerheid blijft over afbouwen TNF-blokkers

Adrienne Faber

Blokkers van de tumornecrosefactor (TNF) zijn effectief bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis (RA). Het op proef afbouwen en/of staken van TNF-blokkers bij RA krijgt steeds meer belangstelling, gezien de mogelijke bijwerkingen en de hoge kosten van deze middelen.

Om de effecten van dosisverlaging van TNF-blokkers te evalueren werd een Cochrane-review uitgevoerd. Hierin konden 6 gerandomiseerde klinische onderzoeken en 1 gecontroleerd klinisch onderzoek worden geïncludeerd met in totaal 1203 RA-patiënten met lage ziekteactiviteit bij wie de TNF-blokker werd afgebouwd. Alleen onderzoeken naar adalimumab en etanercept bleken beschikbaar. De onderzoeken op basis waarvan een conclusie kon worden getrokken waren beperkt in aantal, heterogeen van opzet en bovendien van matige kwaliteit.

De auteurs concluderen voor etanercept dat bij patiënten met een lage ziekteactiviteit dosisverlaging van 50 mg (standaarddosering) naar 25 mg per week gedurende ten minste 3-12 maanden, geen verschil maakt wat betreft ziekteactiviteit en functioneren. Wel leverde dosisverlaging significant meer radiologische achteruitgang van gewrichten op, maar dit verschil was klein en niet

klinisch relevant. Staken van adalimumab en etanercept daarentegen was minder gunstig, want dit resulteerde in een significant verhoogde ziekteactiviteit, verminderd functioneren en meer radiologische achteruitgang van gewrichten. Het op geleide van de ziekteactiviteit afbouwen van adalimumab en etanercept leverde ten opzichte van het handhaven van de standaarddosering geen verschil op wat betreft functioneren, maar wel een gemiddeld hogere ziekteactiviteit. Dit werd echter slechts in één onderzoek vergeleken.

Er kon geen uitspraak worden gedaan over de vraag of dosisverlaging ook bijwerkingen en kosten reduceerde, omdat hierover geen of beperkte gegevens beschikbaar waren.

- van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JW, van Vollenhoven RF, van den Bemt BH. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 sep 29;9:CD010455.

Faber A. Onzekerheid blijft over afbouwen TNF-blokkers. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:e1505.