

De relatie tussen de concentratie amoxicilline in sputum en de opnameduur bij gehospitaliseerde COPD-patiënten

E.M. ten Bokum, J. van der Palen, R. Hendrix, P.D.L.P.M. van der Valk, M.G.J. Keizer en K.L.L. Movig

Kernpunten

- Een hoge concentratie amoxicilline in sputum (\geq MIC) leidt tot kortere ziekenhuisopnamen bij COPD-patiënten.
- Een minderheid van de patiënten bereikt een amoxicillineconcentratie in sputum boven 2 mg/l (MIC)
- Er lijkt een relatie te zijn tussen de amoxicillineconcentratie in sputum, de concentratie C-reactive protein (CRP) en de afname van CRP in de tijd.

COPD is een ziekte van rokers; 15 % van de rokers krijgt het. COPD is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij volwassenen. Volgens de Global Burden of Disease Study is COPD qua prevalentie de vijfde ziekte en de vierde oorzaak van overlijden in de wereld [1]. COPD-patiënten hebben één tot drie keer per jaar een verergering van hun klachten. Deze exacerbaties hebben grote impact op de morbiditeit en de mortaliteit [2]. De behandeling van een exacerbatie van COPD bestaat veelal uit toediening van (onder andere) corticosteroiden en antibiotica als amoxicilline + clavulaanzuur. De effectiviteit van de behandeling met antibiotica is echter niet onomstotelijk vastgesteld [3, 4]. Van deze patiëntengroep is weinig bekend over de uitscheiding van amoxicilline in de longen en over de concentratie die wordt bereikt in sputum. Theoretisch zou de antibioticaconcentratie in sputum in ieder geval boven de minimaal remmende concentratie (MIC) van het pathogene micro-organisme moeten komen om een micro-organisme te kunnen afdoden [5]. In de dagelijkse praktijk wordt in plaats van een MIC vaak een gevoeligheidsreeks op breekpunten bepaald. Bij deze methode wordt de remming van de groei van het pathogene micro-organisme bij verschillende concentraties antibiotica in vitro gekwantificeerd. De laagste concentratie in deze gevoeligheidsreeks is voor amoxicilline 2 mg/l; deze concentratie houden wij in onze kliniek als MIC aan. Kinetische onderzoeken met verschillende doseringen amoxicilline (+ clavulaanzuur) laten gemiddelde amoxicillineconcentraties in sputum tussen 0,11 en 4,4 mg/l zien. Plasmaspiegels waren in deze onderzoeken (gemiddeld) tussen 3,87 en 45,2 mg/l [5-10]. Uit deze onderzoeken is echter niet op te maken of een hogere amoxicillineconcentratie in sputum leidt tot een betere klinische uitkomst. Het primaire doel van dit onderzoek is: bestuderen of er een relatie bestaat tussen de amoxicillineconcentratie in sputum (boven en onder de MIC) en de totale opnameduur bij gehospitaliseerde COPD-patiënten. Met gehospitaliseerde COPD-patiënten zijn bedoeld de patiënten met als opname-indicatie 'exacerbatie COPD'. Daarnaast is onderzocht of er relaties zijn tussen de amoxicillineconcentratie in sputum en diverse (klinische) parameters.

Abstract

Relation between amoxicillin concentration in sputum and length of hospitalisation in COPD patients

Objective and design

Little is known about the excretion of amoxicillin into sputum of COPD patients. Theoretically, to be effective the amoxicillin concentration in sputum should be higher than the Minimal Inhibiting Concentration (MIC) of the bacterial pathogen. The objective of this prospective cohort (pilot) trial was to investigate the relation between amoxicillin concentration in sputum and length of hospitalisation in COPD patients.

Methods

COPD inpatients with an exacerbation, treated with amoxicillin + clavulanic acid, were included. Concentrations of amoxicillin in sputum and plasma and clinical parameters were measured.

Results

23 Patients were included in the primary analysis. Eight patients had a concentration in sputum above MIC (2 mg/l). The mean length of hospitalisation for patients with concentrations below MIC was 11.5 days; for patients with concentrations above MIC the mean length was 8.5 days ($p = 0.06$). C-reactive protein (CRP) at baseline and the decrease in CRP over time showed a relation with concentration in sputum ($p = 0.02$, respectively $p = 0.07$). However, no significant relation with length of hospitalisation was found. The concentration of interleukin 8, leucocytes and cell counts in sputum, GOLD-classification, microbiological culture, route of administration, age and sex showed no relation with amoxicillin concentration in sputum or length of hospitalisation ($p > 0.10$).

Conclusion

There are indications that a higher concentration of amoxicillin in sputum reduces length of hospitalisation by 3 days in patients with a concentration above 2 mg/l. Only 8 of 23 patients had a concentration above MIC.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(2):26-29

Methoden

Onderzoekspopulatie

Voor dit pilotonderzoek kwamen COPD-patiënten in aanmerking die een exacerbatie doormaakten en werden opgenomen in het Medisch Spectrum Twente te Enschede in de periode 1 januari 2006-30 juni 2006. De patiënten werden behandeld met amoxicilline + clavulaanzuur, intraveneus of oraal.

Onderzoeksopzet

Het betrof een prospectief cohortonderzoek. De medisch-ethische toetsingscommissie van het Medisch Spectrum Twente heeft goedkeuring verleend aan de uitvoering van het onderzoek en alle patiënten hebben voor aanvang van het onderzoek schriftelijk toestemming gegeven voor deelname.

Gedurende de opname werden sputum en bloed afgenomen op dag 3 van het onderzoek. De sputummonsters werden op een willekeurig tijdstip van de dag afgenomen na het spontaan opgeven van sputum. Na sluiten van de inclusie zijn de amoxicillineconcentraties in de monsters geanalyseerd met een door ons ontwikkelde en gevalideerde HPLC-methode [Ten Bokum e.a., ongepubliceerde gegevens]. Microbiologische en immunologische parameters werden na sluiten van de inclusie bepaald in het Laboratorium voor Microbiologie Twente Achterhoek te Enschede.

Gegevens als geslacht, geboortedatum, aantal dagen koorts en aantal dagen tot ontslag, comediatie, CRP (*C-reactive protein*), FEV₁ (*forced expiratory volume* in 1 seconde) en GOLD-classificatie werden verzameld uit de patiëntenstatus. De GOLD-classificatie (*global initiative for chronic obstructive lung disease*) is een maat voor de ernst van de COPD; ze houdt rekening met de FEV₁, de FVC (*forced vital capacity*) en bijkomende chronische symptomen. CRP is een acutefase-eiwit. Dit eiwit is een marker van het inflammatoire proces dat bij COPD plaatsvindt; het is in verhoogde mate aanwezig bij patiënten met matige tot ernstige COPD.

Statistische analyse

De statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van SPSS 14.0. In alle gevallen was de p-waarde tweezijdig, de statistische significantie werd gesteld op $p < 0,05$.

De relatie tussen de primair voorspellende variabele (amoxicillineconcentratie in sputum hoger of lager dan 2 mg/l) en de opnameduur (in dagen) is niet-parametrisch getoetst met behulp van een Mann-Whitney-U-test, een log-ranktest en tevens grafisch beschouwd met behulp van een Kaplan-Meier-curve.

Met behulp van Cox-regressieanalyse werd een schatting gemaakt van het relatieve risico op ontslag in de tijd, weergegeven als de *hazard ratio*. Tevens is in univariate analyses getest op potentiële versturende variabelen (*confounders*). De potentiële *confounders* werden meegenomen in de Cox-regressie indien ze een associatie hadden met de amoxicillineconcentratie in sputum en een associatie met de opnameduur ($p < 0,10$).

Resultaten

In totaal zijn 35 patiënten geïncludeerd. In tabel 1 zijn de patiëntkenmerken en de amoxicillineconcentraties in sputum en plasma weergegeven. In tabel 2 staan de opnameduur en de resultaten van verschillende analyses vermeld. Voor de verschillende variabelen zijn er verschillende aantallen waarnemingen, vanwege ontbreken

Tabel 1

Patiëntkarakteristieken (n = 35) en amoxicillineconcentraties in sputum en plasma

Vrouwelijk geslacht (%)	31
Leeftijd in jaren (spreiding)	71 (46-84)
FEV ₁ (% van voorspeld) (spreiding)	42 (19-83)
GOLD-classificatie	
• GOLD 1-2 (%)	32
• GOLD 3 (%)	38
• GOLD 4 (%)	29
Dosering amoxicilline als Augmentin	
• oraal driemaal daags 500 mg (%)	26
• oraal viermaal daags 500 mg (%)	51
• intraveneus viermaal daags 1000 mg (%)	23
Amoxicillineconcentratie in sputum (mg/l) (spreiding)	4,38 (< 2-55,30) (n = 23)
Amoxicillineconcentratie in plasma (mg/l) (spreiding)	3,59 (< 1-35,25)

van sputummonsters of ongeschiktheid van de monsters voor analyse.

23 patiënten kwamen in aanmerking voor de primaire analyse met betrekking tot amoxicillineconcentratie in sputum; 9 patiënten konden geen sputum produceren en 3 sputummonsters waren niet geschikt voor analyse. Opvallend is dat bij ongeveer tweederde van alle patiënten (15 van 23) een amoxicillineconcentratie in sputum werd gevonden die lager was dan de MIC (2 mg/l).

Voor patiënten met een sputumconcentratie < 2 mg/l (groep 1) is de gemiddelde opnameduur 11,5 dagen; voor patiënten met een sputumconcentratie ≥ 2 mg/l (groep 2) is de gemiddelde opnameduur 8,5 dagen ($p = 0,06$). Het verschil is 3 dagen (95 %-betrouwbaarheidsinterval -2,01-8,07). De bijbehorende *hazard ratio* is 1,98 (95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,81-4,86). In figuur 1 zijn deze resultaten grafisch weergegeven in een Kaplan-Meier-curve.

De volgende parameters lieten geen relatie ($p > 0,10$) zien, noch met de amoxicillineconcentratie in sputum noch met de opnameduur: interleukine-8-concentratie in sputum, GOLD-classificatie, kweekuitslag, doseerweg, leeftijd, geslacht, aantal leukocyten en sputocriet (% vaste stof in sputum).

Alleen de CRP op dag 1 en de CRP-verandering in de tijd lieten een relatie met de amoxicillineconcentratie in sputum zien ($p = 0,02$ respectievelijk $p = 0,07$). De CRP op dag 1 is gemiddeld 32,9 mg/l in groep 1 en 102,1 mg/l in groep 2. De verandering in CRP over de tijd is ook significant verschillend voor beide concentratiegroepen; deze is 9,62 mg/l per dag voor groep 1 en 18,0 mg/l per dag voor groep 2.

Tabel 2

Resultaten van opnameduur en overige parameters gestratificeerd naar amoxicillineconcentratie in sputum

	Amoxicillineconcentratie < 2 mg/l		Amoxicillineconcentratie ≥ 2 mg/l		
	Gemiddelde ± SD	n	Gemiddelde ± SD	n	p
Opnameduur (dagen) [□]	11,5 (± 5,84)	15	8,5 (± 7,87)	8	0,06
Interleukine-8-concentratie in sputum (pg/ml)	4,18•10 ⁴ (± 6,99•10 ⁴)	11	1,27•10 ⁴ (± 1,00•10 ⁴)	7	0,65
Sputocriet (%) [◇]	20,11 (± 10,28)	11	21,05 (± 12,11)	7	0,89
CRP (dag 1) (mg/l)	32,93 (± 43,91)	15	102,1 (± 81,39)	8	0,02
Verandering CRP in de tijd (mg/l per dag)	9,62 (± 9,96)	8	17,97 (± 7,99)	6	0,07
Uitslag sputumkweek positief (%) [△]	33,3	14	4,76	7	0,11
Aantal leukocyten in sputum (per ml)					
< 10 ⁶ (n)	1		2		0,19
10 ⁶ -10 ⁷ (n)	10		3		
10 ⁷ -10 ⁸ (n)	2		3		

[□] Voor de verschillende variabelen zijn er verschillende aantallen waarnemingen vanwege ontbreken van sputummonsters of ongeschiktheid van de monsters voor analyse.

[◇] Sputocriet: % vaste stof in sputum.

[△] Positief voor *Haemophilus influenza*, *Moraxella* en *Pneumococcus*.

Geen van beide had echter een significante relatie met opnameduur en ze zijn op grond daarvan niet als *confounders* in de analyse meegenomen.

Beschouwing

Uit dit onderzoek blijkt dat er sterke aanwijzingen zijn dat gehospitaliseerde COPD-patiënten met een amoxicillineconcentratie in sputum hoger dan 2 mg/l een kortere opnameduur hebben dan patiënten met een concentratie lager dan 2 mg/l. De patiënten met een hogere concentratie worden gemiddeld 3 dagen eerder ontslagen. Dit verschil is statistisch net niet significant, maar zou als klinisch relevant beschouwd kunnen worden.

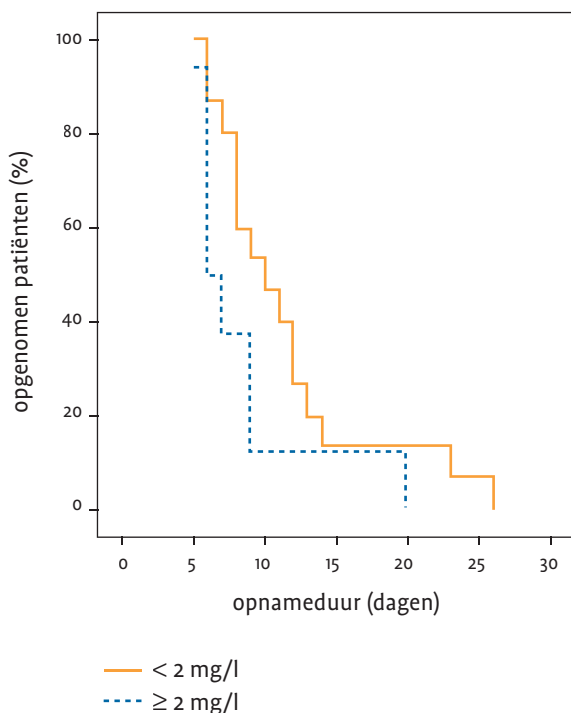
Verder blijkt er een grote variatie in de amoxicillineconcentraties in sputum te zijn; 15 monsters hadden een concentratie onder de MIC. Dit is echter in overeenstemming met de literatuur, waar in diverse kinetiekstudies vergelijkbaar lage concentraties van amoxicilline in sputum werden gevonden [5-10]. Twee monsters hadden een hoge spiegel (55,3 en 17,5 mg/l); de reden hiervoor is onbekend. Mogelijke verklaringen voor het verschil in amoxicillineconcentraties in sputum zouden kunnen zijn de hoeveelheid sputum die wordt geproduceerd, de mate van purulentie van het sputum, de rol van inhalatiemedicatie, en de mate van diffusie tussen bloedbaan en longweefsel. Bij COPD-patiënten is het diffusieoppervlak kleiner en dit heeft wellicht een verminderde penetratie van het antibioticum tot gevolg (kleinere diffusiecapaciteit) [11].

Het tijdstip van monsternamen van het sputum verschilt per patiënt. Uit literatuur blijkt dat de C_{max} tussen 2 en 4 uur ligt [5-10]. Aangenomen wordt dat bij een viermaal-daags doseerregiem en afname op dag 3 of later in het onderzoek er een *steady state*-concentratie in sputum bereikt is.

Het verschil tussen de CRP op dag 1 van de opname en later gedurende de opname is als maat genomen voor de klinische effectiviteit van de therapie. Deze verandering van de CRP gedurende de tijd is een factor die beïnvloed wordt door de hoogte van de sputumconcentratie. Bij de groep met een hogere sputumconcentratie is er een sterkere daling in de tijd; deze groep heeft echter ook een significant hogere CRP-beginwaarde (CRP op dag 1). Deze grotere verandering in CRP gedurende de tijd vertaalt zich niet in een significant kortere opnameduur. CRP speelt bij een inflammatie een rol bij de toename van de permeabiliteit van het longepitheel; mogelijk neemt hierdoor de diffusie van amoxicilline van het bloed naar het sputum toe. Dit kan een verklaring zijn voor de hogere amoxicillineconcentratie in sputum bij een hogere CRP op dag 1. De amoxicillineconcentratie in plasma blijkt geen relatie te hebben met de opnameduur. Farmacokinetisch is dit te verklaren door het feit dat amoxicilline in plasma een veel 'snellere' kinetiek heeft dan amoxicilline in sputum. De C_{max} in plasma is na ongeveer 0,5 tot 2 uur bereikt en wordt weer snel geëlimineerd. De afnametijdstippen van plasma in dit onderzoek zijn tussen 08.00 en 11.00 uur. De inname- of toedientijden zijn ongeveer 8.00 uur, dus plasmaspie-

Figuur 1

Kaplan-Meier-curve van de opnameduur van de groepen amoxicillineconcentratie in sputum < 2 mg/l en amoxicillineconcentratie in sputum ≥ 2 mg/l



gels zijn 0- tot 3-uursspiegels. Uit literatuur blijkt dat de AUC een goede maat is voor de effectiviteit van amoxicillineconcentraties in plasma. Eénpuntsbepalingen waarbij innametijdstip en afname-tijdstip niet exact vastliggen, zijn daarom minder zinvol gebleken. De reden om toch plasmaspiegels te bepalen was echter, te onderzoeken of er een relatie is tussen de ratio van de concentratie in sputum en plasma en parameters zoals GOLD-classificatie en FEV₁. Deze relatie is niet verder onderzocht omdat er te weinig ratio's berekend konden worden.

De interleukine-8-concentratie in sputum als maat voor de immunologische reactie, de GOLD-classificatie als maat voor de ernst van de COPD, evenals de andere parameters, bleken geen invloed te hebben op de opnameduur of de amoxicillineconcentratie in sputum. Dit onderzoek kent een aantal beperkingen. Er zijn 35 patiënten geïnccludeerd, van wie slechts 23 patiënten in aanmerking kwamen voor de primaire analyse (relatie tussen de amoxicillineconcentratie in sputum en de opnameduur) omdat 9 patiënten geen sputum

konden produceren en 3 sputummonsters ongeschikt voor analyse waren. Een powerberekening is voorafgaande aan dit pilotonderzoek niet uitgevoerd aangezien er geen inschatting van de grootte van het te verwachten effect kon worden gemaakt.

Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat er sterke aanwijzingen zijn dat een hogere concentratie amoxicilline in het sputum van gehospitaliseerde COPD-patiënten die behandeld worden met amoxicilline + clavulaanzuur, leidt tot een kortere opnameduur. Patiënten met een amoxicillineconcentratie in sputum ≥ 2 mg/l hebben een opnameduur die gemiddeld 3 dagen korter is dan patiënten met een concentratie < 2 mg/l.

E.M. ten Bokum: ziekenhuisapotheker, dr. K.L.L. Movig: ziekenhuisapotheker, Klinische Farmacie; dr. J. van der Palen: klinisch epidemioloog, Instituut voor Toegepast Wetenschappelijk onderzoek; dr. P.D.L.P.M. van der Valk: longarts; M.G.J. Keizer: epidemioloog; onderzoeksgroep Longgeneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

Dr. R. Hendrix: arts-microbioloog, Regionaal Laboratorium voor Microbiologie Twente Achterhoek, Enschede.

Correspondentie: mevr. drs. E.M. ten Bokum, e.tenbokum@ziekenhuis-mst.nl. Gebaseerd op de registratielezing van E.M. ten Bokum.

LITERATUUR

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
- 2 Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608-13.
- 3 Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13:233-5.
- 4 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:957-60.
- 5 Frascini F, Scaglione F, Falchi M, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin plus clavulanic acid after oral distribution in man. *J Chemother*. 1990;2(3):171-7.
- 6 Maesen FPV, Davies BI, Baur C. Amoxicillin/clavulate in acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 1987;19:373-83.
- 7 Havard CWH, Fernando A, Brumfitt W, et al. A pilot study of 'augmentin' in lower respiratory tract infections: Pharmacokinetic and clinical results. *Br J Dis Chest*. 1982;76:255-60.
- 8 Ingold A. Sputum and serum levels of amoxycillin in chronic bronchial infections. *Br J Dis Chest*. 1975;69:211-6.
- 9 Lovering AM, Pycock CJ, Harvey JE, et al. The pharmacokinetics and sputum penetration of ampicillin and amoxicillin following simultaneous iv administration. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25:385-92.
- 10 Hill SL, Burnett D, Lovering AL, et al. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay to assess penetration of amoxicillin into lung secretions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(7):1545-52.
- 11 Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: Methodological considerations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(6):1171-5.