

Veiligheid en verdraagbaarheid van vernevelingen met amoxicilline + clavulaanzuur bij patiënten opgenomen met een COPD-exacerbatie: oriënterend onderzoek

M.D.M. Assink^{a*}, M.E.A. de Saegher^b, L.C. Nijdam^c,
P.D.L.P.M. van der Valk^b, M.G.J. Brusse-Keizer^d,
P. Brummelhuis-Visser^a en K.L.L. Movig^c

^a Afdeling Klinische Farmacie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

^b Afdeling Longgeneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

^c Afdeling Klinische Farmacie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

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

* Correspondentie: mickeassink@hotmail.com.

Kernpunten

- Behandeling van COPD-exacerbaties met antibiotica is controversieel.
- Bij intraveneuze of orale behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur bereikt slechts circa een derde van de patiënten adequate sputumspiegels.
- Herhaalde vernevelingen met amoxicilline + clavulaanzuur bij patiënten met een ernstige COPD-exacerbatie worden goed verdragen.
- De gemeten sputumspiegels na verneveling wijzen erop dat continu adequate sputumspiegels bereikt kunnen worden met tweemaal daags vernevelen van 200 + 40 mg amoxicilline + clavulaanzuur.

Inleiding

Behandeling van acute exacerbaties COPD (AECOPD) is veelal gebaseerd op empirie en bestaat uit kortwerkende luchtwegverwijders en systemisch toegepaste corticosteroiden, eventueel in combinatie met antibiotica. Diverse onderzoeken laten tegenstrijdige resultaten zien met betrekking tot de effectiviteit van antibiotica bij de behandeling van AECOPD [1-5].

Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat slechts 33% van de gehospitaliseerde AECOPD-patiënten een sputumconcentratie boven de minimaal inhiberende concentratie voor 90% (MIC90) bereikte bij systemische toepassing van amoxicilline + clavulaanzuur [6-8]. De opnameduur van proefpersonen met een sputumconcentratie boven de MIC90 bleek significant korter [7, 8].

Door verneveling van antibiotica kunnen waarschijnlijk hogere sputumspiegels bereikt worden, waardoor de werkzaamheid van antibiotica bij AECOPD mogelijk verbetert. Eerder onderzoek bij patiënten met stabiel COPD (STONAC 1) heeft laten zien dat *single-dose*-verneveling met amoxicilline + clavulaanzuur goed verdragen wordt

ABSTRACT

Safety and tolerability of nebulized amoxicillin + clavulanic acid in patients experiencing a severe exacerbation of COPD: a pilot study
OBJECTIVE

To investigate the safety and tolerability of nebulized amoxicillin + clavulanic acid twice a day in patients experiencing a severe exacerbation of COPD. Single-dose nebulization of amoxicillin + clavulanic acid has shown to be safe in patients having stable COPD.

DESIGN

Prospective, single-arm, observational intervention study.

METHODS

Eight subjects nebulized doses of 200 + 40 mg amoxicillin + clavulanic acid twice a day for a maximum of seven days. Safety was evaluated by spirometry before and after the first nebulization. Tolerability was evaluated by a questionnaire filled in by the subjects after every nebulization. Plasma and expectorated sputum samples were assayed for amoxicillin concentration.

RESULTS

Spirometry showed no clinically relevant reduction in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) after nebulization with amoxicillin + clavulanic acid. In 47% of the nebulizations no adverse events were reported. The adverse events that were reported, were minor in 32%, moderate in 8% and acceptable in 12% of the nebulizations. Most reported adverse events were cough, shortness of breath and bitter taste. 15 (out of 16) sputum samples showed an amoxicillin concentration above the MIC90 for potential pathogenic micro-organisms in exacerbations of COPD. All 7 collected plasma samples showed an amoxicillin concentration < 1.0 mg/L.

CONCLUSION

Based on the results of the spirometry and the reported side effects, inhalation of nebulized amoxicillin + clavulanic acid seems to be safe and well tolerated in patients experiencing a severe exacerbation of COPD. Nebulizing amoxicillin + clavulanic acid 200 + 40 mg leads to sputum concentrations well above the MIC90 for potential pathogenic micro-organisms with low concentrations in the central compartment.

Assink MDM, de Saegher MEA, Nijdam LC, van der Valk PDLPM, Brusse-Keizer MGJ, Brummelhuis-Visser P, Movig KLL. Veiligheid en verdraagbaarheid van vernevelingen met amoxicilline + clavulaanzuur bij patiënten opgenomen met een COPD-exacerbatie: oriënterend onderzoek. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1539.

en dat daarmee puntsputumspiegels boven de MIC90 bereikt worden [9].

Aangezien het doel is om antibioticavernevelingen in te zetten tijdens AECOPD, is in dit vervolgonderzoek (STONAC 2) gekeken naar de veiligheid en verdraagbaarheid van vernevelingen van amoxicilline + clavulaanzuur tijdens een ernstige AECOPD. Proefpersonen gebruikten tweemaal daags verneveld amoxicilline + clavulaanzuur in vaste dosering om de verdraagbaarheid bij herhaalde toediening te onderzoeken. Als secundaire uitkomstmaat zijn spiegels van amoxicilline in sputum en bloed onderzocht.

Methoden

Onderzoekspopulatie

Patiënten die tussen oktober 2013 en juli 2014 op de longafdeling van Medisch Spectrum Twente opgenomen werden vanwege een AECOPD, is gevraagd deel te nemen. De proefpersonen waren ten minste 40 jaar oud en in staat om spontaan sputum op te hoesten. Exclusiecriteria waren: pneumonie, allergie voor penicillines of clavulaanzuur, mechanische beademing tijdens voorgaande opnames vanwege AECOPD, geschatte creatinineklaring < 20 mL/min, hartfalen NYHA-klasse 3 of 4, en longmaligniteiten. Er zijn acht proefpersonen geïncludeerd, conform andere veiligheidsstudies met medicatie [9-11].

Het onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie Twente. Alle proefpersonen hebben een *informed consent* getekend voor deelname. Er werd een *data safety monitoring board* (DSMB) benoemd om de voortgang en veiligheid van het onderzoek te bewaken.

Onderzoeksmethode

Het betrof een prospectief interventieonderzoek zonder controlegroep. Proefpersonen vernevelden gedurende de opname tweemaal daags met een maximum van zeven dagen. De vernevelingen zijn gegeven als toevoeging aan de reguliere behandeling. Indien tijdens het onderzoek systemisch amoxicilline (met of zonder clavulaanzuur) gestart werd, stopte het onderzoek voor deze proefpersoon.

5 minuten voor de FEV₁-meting (*forced expiratory volume in 1 second*) werd conform het behandelprotocol van de afdeling 200 µg salbutamol geïnhaald. Vervolgens werd verneveld met 4,0 mL amoxicilline + clavulaanzuur 50 + 10 mg/mL en aansluitend werd opnieuw de FEV₁ gemeten. De oplossing werd conform de samenvatting van de productkenmerken voor toediening gereed gemaakt vanuit Amoxicilline/Clavulaanzuur Sandoz 1000 mg/200 mg (RVG 28025).

Voor de vernevelingen werd gebruikgemaakt van de Sidestream Plus-vernevelaar in combinatie met een Portaneb-compressor. De deeltjesgrootteverdeling van amoxicilline + clavulaanzuur via de Sidestream Plus-vernevelaar voldeed aan de eisen die gesteld worden aan aerosolen voor inhalatie [12].

Uitkomstmaten

De veiligheid werd onderzocht door de FEV₁ te meten voorafgaand aan en na de eerste verneveling. Een daling van meer dan 20% werd klinisch relevant geacht, conform eerder onderzoek [9]. De FEV₁ voor en na verneveling werd vergeleken middels de rangtekentoets van Wilcoxon. De verdraagbaarheid werd onderzocht met gestandaardiseerde vragenlijsten die na iedere verneveling door de proefpersoon werden ingevuld [9, 10].

In de drie uur voorafgaand aan de tweede en de laatste verneveling en op drie tijdstippen tussen de vernevelingen op dag 3 (top, mid, dal) werd sputum verzameld. Ook sputum dat op andere momenten spontaan werd opgehoest werd verzameld. Drie uur na de eerste verneveling op dag 3 werd eenmalig een bloedmonster afgenomen. In de verzamelde monsters werd de concentratie amoxicilline gemeten.

De sputum- en bloedmonsters zijn geanalyseerd met een gevalideerde vloeistofchromatografische methode met tweevoudige massaspectrometrie (LC-MS/MS). De sputummonsters werden voor de bepaling gelyseerd met behulp van een Roche MagNA-lyser om het pipetteren mogelijk te maken. Amoxicilline + clavulaanzuur heeft een MIC90 van 2 mg/L voor de meest voorkomende bacteriële pathogenen bij AECOPD (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*) [13, 14].

Resultaten

Er zijn 8 proefpersonen geïncludeerd in dit pilotonderzoek (zie tabel 1 voor de proefpersoonkarakteristieken). In totaal werden 66 vernevelingen uitgevoerd. Gemiddeld werden 8,3 vernevelingen uitgevoerd per proefpersoon (variërend van 4 tot 13). Bij geen van de proefpersonen werden gedurende het onderzoek systemische antibiotica gestart.

Veiligheid en verdraagbaarheid

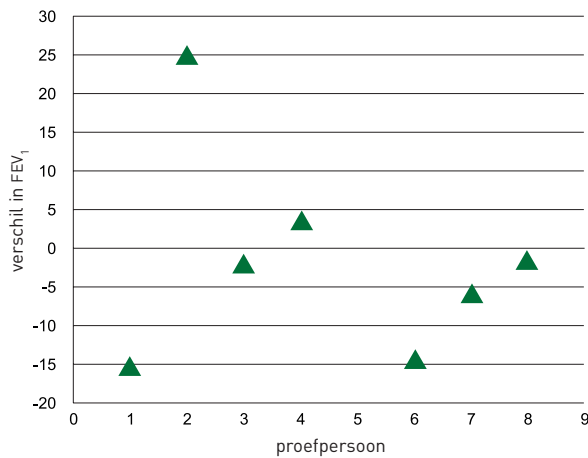
De FEV₁ na verneveling verschilde niet significant van de FEV₁ voor verneveling (P = 0,50). De FEV₁ vertoonde

Tabel 1 Proefpersoonkarakteristieken

Proefpersoon	Geslacht	Leeftijd (jaren)	GOLD-klasse
1	M	72	3
2	V	73	1
3	M	67	4
4	V	82	2
5	V	65	3
6	V	58	2
7	V	63	3
8	V	54	2

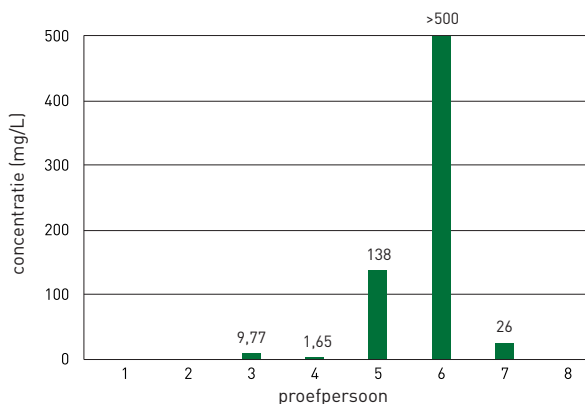
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Figuur 1 Verschil in FEV₁ gemeten voorafgaand aan en na de eerste verneveling



FEV₁: forced expiratory volume in 1 second.

Figuur 2 Amoxicillineconcentratie in sputummonsters afgenomen voorafgaand aan de tweede verneveling



Proefpersonen 1, 2 en 8 waren niet in staat spontaan sputum op te hoesten voorafgaand aan de tweede verneveling.

een mediane afname van 1,8% (interkwartielafstand -14,3-4,1%) en een maximale afname van 15% (figuur 1). Bij 1 proefpersoon lukte het bij herhaling niet om na de verneveling de FEV₁ te bepalen. Deze proefpersoon meldde geen toename van dyspneuklachten.

Bij het invullen van de vragenlijsten werden bij 47% van de vernevelingen geen bijwerkingen gemeld, bij 32% weinig, bij 8% milde en bij 12% acceptabele bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen betroffen hoestprikkel, benauwdheid (tijdens en 0-10 minuten na verneveling) en een bittere smaak tijdens verneveling. Verschillende proefpersonen konden de vernevelingen niet ononderbroken volhouden en er werd tussentijds een of meerdere keren kort gestopt.

Bij één verneveling werden de bijwerkingen als hevig

ervaren. Tijdens en 0-10 minuten na deze verneveling meldde de proefpersoon hoesten en benauwdheid als hevige bijwerking. De betreffende proefpersoon is vanwege een verslechterend klinisch beeld gestopt met het onderzoek. Gedurende de opname werd deze proefpersoon progressief kortademig, met toenemende bronchusobstructie. Deze verslechtering hield ten minste 36 uur aan na het staken van de vernevelingen. De DSMB heeft beoordeeld dat een causale relatie tussen de vernevelingen en het verslechterend klinisch beeld niet aannemelijk is.

De proefpersonen hebben geen ernstige bijwerkingen gemeld. De DSMB beoordeelde na iedere proefpersoon dat de gemelde bijwerkingen geen belemmering vormden om een volgende proefpersoon te includeren.

Sputum- en plasmaconcentraties

Bij 7 proefpersonen werd een bloedmonster afgenomen. In alle bloedmonsters werd een concentratie amoxicilline gemeten van < 1 mg/L.

In totaal werden 16 sputummonsters verzameld. De dalspiegels gemeten op dag 1 (n = 5) zijn weergegeven in figuur 2. De top- en midspiegels op dag 3 (n = 4 en n = 3) en de monsters op overige tijdstippen (n = 4) hadden alle een concentratie > 200 mg/L.

Beschouwing

Dit oriënterend onderzoek is opgezet als een veiligheidsstudie. Verder onderzoek naar effectiviteit is noodzakelijk.

Veiligheid en verdraagbaarheid

Aangezien de grootst gemeten afname in FEV₁ 15% was, veronderstellen we dat de vernevelingen veilig zijn bij patiënten die zijn opgenomen met een AECOPD.

De bijwerkingen – benauwdheid, hoesten en bittere smaak – komen overeen met de bijwerkingen gemeld in STONAC 1 [9].

In STONAC 1 werden stabiele COPD-patiënten geïncludeerd. In totaal werden 34 vernevelingen uitgevoerd; bij 31 vernevelingen (88%) werden geen bijwerkingen gemeld [9]. In het huidige onderzoek werden bij 47% van de vernevelingen geen en bij 32% weinig bijwerkingen gemeld. Proefpersonen met een COPD-exacerbatie meldden vaker bijwerkingen dan proefpersonen met stabiel COPD. Ook de proefpersonen in STONAC 2 vonden de bijwerkingen echter acceptabel en geen reden om met de vernevelingen te willen stoppen. Mogelijk hebben proefpersonen in STONAC 2 vaker bijwerkingen gemeld dan in STONAC 1 doordat zij het lastig vonden te beoordelen of de klachten gerelateerd waren aan de verneveling of dat deze pasten bij het beeld van de AECOPD.

De DSMB heeft geoordeeld dat een causale relatie tussen de bijwerkingen en de vernevelingen met amoxicilline + clavulaanzuur niet kon worden aangetoond. Uit het bovenstaande valt op te maken dat vernevelingen met amoxicilline + clavulaanzuur goed verdragen worden, ook

bij herhaalde toepassing en bij patiënten met een ernstige AECOPD.

Enkele proefpersonen konden de vernevelingen niet onderbroken volhouden. Indien uit vervolgonderzoek blijkt dat de vernevelingen effectief zijn, dan pleit dit ervoor om het gebruiksgemak te verbeteren door ontwikkeling van bijvoorbeeld een droogpoederinhalator.

Sputum- en plasmaconcentraties

De systemische blootstelling aan amoxicilline + clavulaanzuur lijkt gering, gezien de gemeten plasmaconcentraties van amoxicilline.

De gemeten concentraties amoxicilline in sputum indiceren dat met een tweemaal-daagse verneveling van 200 + 40 mg amoxicilline + clavulaanzuur een spiegel in sputum bereikt kan worden die continu ligt boven de MIC₉₀ van de meest voorkomende potentieel pathogene verwekkers van AECOPD. Er werd slechts 1 dalspiegel lager dan de MIC₉₀ van 2 mg/L gemeten. Het is echter onbekend of een homogene verdeling bereikt wordt en hoe lang het duurt voordat die bereikt wordt.

In dit onderzoek werd sputum onderzocht dat spontaan werd opgehoest door de proefpersonen. Ondanks het feit dat alle proefpersonen op het moment van inclusie spontaan sputum konden ophoesten, was het voor geen van de proefpersonen mogelijk om tegen het einde van de opname sputum op te hoesten. In vervolgonderzoek waarin sputummonsters gevraagd worden, kan sputuminductie wellicht overwogen worden.

Conclusie

In dit pilotonderzoek zijn herhaalde vernevelingen met amoxicilline + clavulaanzuur goed verdragen en deze zijn veilig bij patiënten met een ernstige AECOPD. De gemeten spiegels indiceren dat continu sputumspiegels boven de MIC₉₀ bereikt kunnen worden bij tweemaal daags vernevelen van 200 + 40 mg amoxicilline + clavulaanzuur.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.D.M. Assink.

Mediq Romedic heeft de Sidestream Plus-vernevelaars beschikbaar gesteld zonder voorwaarden.

Literatuur

- Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, Vlasplolder 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.
- Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1998 Jun;53(3):262-7.
- Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1498-505.
- Monsó E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Oct;152(4 Pt 1):1316-20.
- Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD010257.
- 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.
- ten Bokum EM, van der Palen J, Hendrix R, van der Valk PDLPM, Keizer MGJ, Movig KLL. De relatie tussen de concentratie amoxicilline in sputum en de opnameduur bij gehospitaliseerde COPD-patiënten. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2007 mrt 16;1(2):26-9.
- 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.
- 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 jan 23;9(1):16-20.
- Westerman EM, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HG. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2004 Mar;3(1):23-8.
- Westerman EM, de Boer AH, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HG. Dry powder inhalation of colistin sulphomethate in healthy volunteers: a pilot study. *Int J Pharm*. 2007 Apr 20;335(1-2):41-5.
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, 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.
- 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.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2014. https://asmisig.files.wordpress.com/2014/11/breakpoint_table_v_4-01-2014.pdf. Geraadpleegd 2015 jun 15.