

# Het effect van geïnhaleerde glycopyrroniumbromide op ernstige speekselvloed en kwijlen bij patiënten met de ziekte van Parkinson

J.B. Masselink <sup>a\*</sup>, L. van Velzen <sup>b</sup>, L.D.A. Dorresteyn <sup>c</sup>, J.A.M. van der Palen <sup>de</sup> en K.L.L. Movig <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker in opleiding, afdeling klinische farmacie, Medisch Spectrum Twente.

<sup>b</sup> Neuroloog in opleiding, afdeling neurologie, Medisch Spectrum Twente.

<sup>c</sup> Neuroloog, afdeling neurologie, Medisch Spectrum Twente.

<sup>d</sup> Epidemioloog, Medical School Twente, Medisch Spectrum Twente.

<sup>e</sup> Onbezoldigd hoogleraar, faculteit Behavioural, Management and Social Sciences, Universiteit Twente.

<sup>f</sup> Ziekenhuisapotheker, afdeling klinische farmacie, Medisch Spectrum Twente.

\* Correspondentie: j.masselink@mst.nl; thans ziekenhuisapotheker in Medisch Spectrum Twente.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J.B. Masselink.

Citeer als: Masselink JB, van Velzen L, Dorresteyn LDA, van der Palen JAM, Movig KLL. Het effect van geïnhaleerde glycopyrroniumbromide op ernstige speekselvloed en kwijlen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1685.

## Kernpunten

- Speekselvloed bij de ziekte van Parkinson heeft een ernstige, negatieve impact op de kwaliteit van leven.
- Glycopyrroniuminhalatie kan een alternatief voor orale therapie zijn.
- Glycopyrroniuminhalatie kan mogelijk direct verbetering geven.
- Bijwerkingen van glycopyrroniuminhalatie moeten worden gemonitord.

## Inleiding

Speekselvloed bij patiënten met de ziekte van Parkinson (ZvP) heeft een prevalentie tot 75% [1]. Dit kan zich manifesteren van mild ongemak tot ernstige problemen met een negatieve impact op de kwaliteit van leven [2]. Op dit moment wordt onder andere glycopyrroniumdrank voorgeschreven om speekselvloed te verminderen in deze patiëntenpopulatie. Ondanks dat Arbouw et al. hebben aangetoond dat deze drank effectief is bij speekselvloed en kwijlen bij parkinsonpatiënten [3], blijkt in onze klinische

## ABSTRACT

*The effect of glycopyrronium inhalation on sialorrhea and drooling in patients with Parkinson's disease*

### OBJECTIVE

To investigate the safety and tolerability of glycopyrronium inhalation powder using different dosing regimens and to determine the decrease of drooling in patients with Parkinson's disease.

### DESIGN

We conducted a 5-week safety study.

### METHODS

Following a baseline week, each participant used glycopyrronium inhalations during four weeks, with weekly changing dosing regimes. The safety and tolerability was determined by monitoring side effects and the experience of participants. The decrease in drooling was determined by comparing the mean sialorrhea scores obtained every week. An interim analysis was performed after including seven participants.

### RESULTS

Side effects occurred in 71.4% of participants, which led to discontinuation of the study in three out of seven participants. The most common side effects were coughing and headache. Side effects that caused discontinuation were a swollen tongue, dry mouth, and gastro-enteritis. No unknown side effects of glycopyrronium led to discontinuation. Four participants experienced improvement in sialorrhea and three participants continued inhalation treatment after completion of the study. Two participants mentioned an instant effect after inhalation of glycopyrronium.

### CONCLUSION

Despite the reported side effects and the fact that we performed an interim analysis, we believe that glycopyrronium inhalations could be considered after failing of oral therapy.

praktijk dat patiënten vaak geen baat hebben bij deze drank. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden door maag-darmklachten bij ZvP-patiënten, voornamelijk dysfagie en gastroparese, waardoor de biologische beschikbaarheid nog lager wordt dan normaal (ongeveer 3%) [4]. Daarnaast zijn er ook patiënten die ernstige bijwerkingen ontwikkelen met therapieontrouw of stoppen tot gevolg. In 2013 is een inhalatiepoeder geïntroduceerd met glycopyrroniumbromide voor patiënten met COPD (Seebri Breezhaler,

eenmaal daags 44 µg). Een veelgenoemde bijwerking van dit product is een droge mond [5]; wat mogelijk van toepassing kan zijn bij patiënten die last hebben van speekselvloed. Parkinsonpatiënten met speekselvloed zijn goed in staat om te inhaleren tijdens een *off*-periode waarin de parkinson-medicatie is uitgewerkt [6]. Het gebruik van glycopyrronium-inhalaties is nog niet onderzocht bij parkinsonpatiënten.

Het primaire doel van ons onderzoek is om de veiligheid en verdraagzaamheid van glycopyrroniuminhalaties bij parkinsonpatiënten te onderzoeken. Secundair is gekeken naar de werking van glycopyrroniuminhalatie op de speekselvloedproductie.

## Methoden

### Onderzoekspopulatie

Patiënten met de ziekte van Parkinson bekend op de polikliniek Neurologie van het Medisch Spectrum Twente die actief hebben aangegeven last te hebben van speekselvloed of die matig tot ernstig scoorden op de schaal van Mier [7], werden gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Exclusiecriteria waren: gebruik van medicatie met anticholinergisch effect en patiënten gediagnosticeerd met chronisch obstructief longlijden (COPD).

Het onderzoeksprotocol (Eudra CT-nummer: 2016-004162-26) 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 interventie- en veiligheids-onderzoek zonder controlegroep. Proefpersonen werden gedurende 5 weken gevolgd waarbij, na een *baseline*-week, in week 2 tot en met 5 glycopyrronium werd geïnhaald in verschillende doseringen. In week 2, 3 en 4 werden respectievelijk 1, 2 en 3 inhalaties per dag gebruikt. In week 5 mochten proefpersonen zo nodig 4 inhalaties gebruiken. Voor de inhalaties is gebruik gemaakt van het handelsproduct Seebri Breezhaler 44 µg, tot maximaal 176 µg per dag.

### Uitkomstmaten

De veiligheid en verdraagzaamheid werd onderzocht aan de hand van een dagboek waarin deelnemers bijwerkingen en bijzonderheden hebben vermeld.

De werking van glycopyrronium is bepaald door het verschil in gemiddelde speekselvloed te bekijken. Deelnemers werd gevraagd drie keer per dag op de schaal van Mier een score van 1 tot en met 9 te geven aan hun speekselverlies. Wekelijks is een gemiddelde speekselvloed bepaald van scores ingevuld op de laatste drie dagen.

### Statistische analyse

Het betreft hier een interimanalyse van ons onderzoek conform protocol. De verkregen gegevens zijn geanalyseerd met beschrijvende statistiek. Het protocollair beoogde aantal te includeren proefpersonen, pragmatisch gekozen, was 10.

## Resultaten

In totaal zijn 17 personen geïnformeerd tijdens een informatiesprek. Dit heeft geleid tot de inclusie van zeven proefpersonen in dit onderzoek. Drie proefpersonen zijn voortijdig gestopt, vier proefpersonen hebben het onderzoek volledig afgerond, waarvan drie deelnemers de inhalaties direct na het einde van het onderzoek hebben voorgezet. De karakteristieken van de proefpersonen zijn opgenomen in tabel 1.

### Veiligheid en verdraagbaarheid

Vijf van de zeven patiënten hebben een bijwerking gemeld (tabel 2). Drie patiënten vonden de bijwerking dusdanig ernstig dat ze gestopt zijn met de studie. De overige twee patiënten beoordeelden opgetreden bijwerkingen als mild. Één patiënt ondervond drie bijwerkingen en vier patiënten ondervonden één bijwerking. De DSMB beoordeelde de gerapporteerde bijwerkingen als mild of niet-causaal aan de inhalaties. Zes van de zeven deelnemers waren glycopyrronium-naïeve patiënten. Een deelnemer gebruikte glycopyrroniumtabletten en heeft een *washout*-week gehad voorafgaand aan de studie conform protocol.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

n	Geslacht	Leeftijd (jaren)	Jaar sinds diagnose	H&Y	UPDRS (II&III)	LED
1	man	69	8	2	40	1311
2	man	81	3	2	64	563
3	man	57	10	2	54	1750
4	man	76	20	2	34	2458
5	man	79	1	3	84	815
6	man	72	3	4	88	781
7	man	81	12	4	68	1180

n: patiëntnummer, H&Y: Hoehn and Yahr-score, UPDRS (II&III): Unified Parkinson Disease Rating Scale part II and III, LED: Levodopa Equivalent Dose (mg).

**Tabel 2** Gemelde bijwerkingen

Bijwerking	Aantal	Reden tot stoppen?	Moment
Voorbijgaande hoofdpijn	2	nee	week 3
Voorbijgaande hoestbuien	1	nee	week 3
Broze nagels	1	nee	week 3
Opgezwollen tong	1	ja	week 2
Te droge mond	1	ja	week 2
Gastro-enteritis	1	ja	week 3

### Effectiviteit

De gemiddelde speekselscores van de vier deelnemers die het onderzoek na 5 weken hebben afgerond, lieten een gemiddelde daling zien van 5,1 (spreiding: 3,4 - 6,9) naar 2,4 (spreiding: 1 - 4) (figuur 1). De gemiddelde procentuele afname in speekselscore bedroeg 53,7% (spreiding: 16,3 - 73,2%). Het gemiddelde gebruik in de laatste week van de studie lag op 2,2 (spreiding: 1,8 - 2,6) inhalaties per dag. Twee van de vier deelnemers merkten direct effect na inhalatie vanaf week 3.

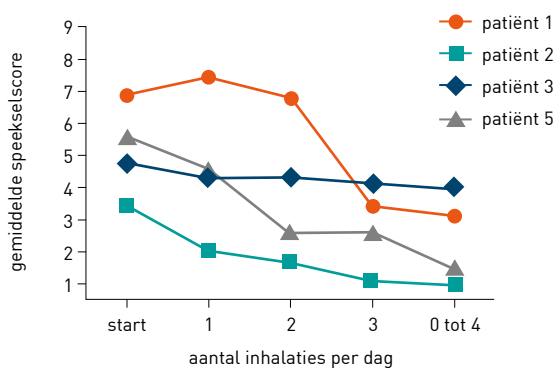
### Beschouwing

In dit onderzoek is bij vier patiënten een daling van de speekselvloed waargenomen, echter zijn ook substantiële bijwerkingen en uitval gerapporteerd. Het onderzoek was opgezet als een veiligheidsstudie, waarbij het lastig is gebleken deelnemers te includeren. Parkinsonpatiënten zagen met name op tegen de belasting van de studie en de potentiële bijwerkingen. Uitleg over de frequentie van optreden van deze bijwerkingen zorgde niet voor een hogere deelname.

De complexiteit van de Breezhaler, waarbij een capsule uit een blister moet worden gehaald, werd ook gezien als belemmering om mee te doen aan het onderzoek. Voor een parkinsonpatiënt waarbij tremoren en bradykinesie op de voorgrond staan is een dergelijke methode niet wenselijk. Een kant-en-klare droogpoederinhalator of dosis-aerosol zou een uitkomst kunnen bieden voor deze patiënten. Deelnemers aan het onderzoek beaamden ook de complexiteit van de inhalator. Het inhaleren van glycopyrronium verliep goed, zoals eerder is aangetoond bij parkinsonpatiënten [6].

### Veiligheid en verdraagzaamheid

71,4% van de deelnemers heeft een bijwerking ervaren, waarbij de DSMB heeft beoordeeld dat deze mild of niet-gerelateerd aan het geneesmiddel waren. Dit is hoger dan uit de European Public Assessment Report (EPAR) van Seebri blijkt (59,8 %) [5]. In deze database zijn alleen bijwerkingen genoemd bij gebruik van 44 µg per dag, terwijl in onze studie maximaal 200 µg per dag kon worden gegeven. Dit is ook de maximale dosering die voor de registratie van Seebri is onderzocht; percentages van bijwerkingen in deze onderzoeksgroep zijn niet beschreven [5].

**Figuur 1** Verloop speekselscore per week bij vier deelnemers

Hoofdpijn, hoestbuien en gastro-enteritis zijn opgetreden in de derde week toen het gebruik 88 µg per dag was. Dit is een hogere dosering dan de geregistreerde dosering. Hoofdpijn en gastro-enteritis komen bij 1 tot 10% procent van de gebruikers voor [8]. Hoest komt vaker voor bij een hogere dosering glycopyrronium (1,1% bij 100 µg ten opzichte van 4,1% bij 200 µg) [9].

Een deelnemer beschreef een droge mond als bijwerking, wat dusdanig vervelend bleek te zijn zodat hij gestopt is met de studie. In eerdere studies kwam naar voren dat een droge mond de meest voorkomende anticholinerge bijwerking is bij het gebruiken van het inhalatiepreparaat [5]. Bij gebruik van 100 of 200 µg gedurende 28 dagen werd deze bijwerking als mild ervaren. De desbetreffende patiënt bleek alleen in de avond speekselvloed te hebben en vooral overdag last te hebben van een droge mond. Het veranderen van inhalatietijdstip gaf geen verbetering.

Een andere patiënt kreeg na de eerste inhalatie een opgezwollen tong. Dergelijke overgevoelheidsreacties zijn gemeld bij minder dan 1% van de gebruikers. Deze reactie was de reden voor de patiënt om deelname te stoppen.

Tot slot merkte een deelnemer op dat broze teenagels ontstonden aan de voeten in week 3. Het optreden van een dergelijke bijwerking staat niet genoemd in de literatuur. De systemische blootstelling aan glycopyrronium via inhalatie is echter nihil door de lage dosering.

### Effectiviteit

Vier deelnemers hebben de studie tot nu toe volledig afgerond. De gemiddelde daling in speekselscore bedroeg 53,7%. Hierbij ging de score van ernstig (5 - 6) naar mild (2 - 3). Drie patiënten hebben een sterke daling gemerkt (> 50%). Arbouw et al. vonden bij de glycopyrroniumdrank een daling van meer dan 30% ten opzichte van placebo klinisch relevant [3]. De afname in speekselscore begon bij het inhaleren van twee maal daags 44 µg en deze afname zette door bij drie maal daags 44 µg, hetgeen suggereert dat glycopyrronium mogelijk alleen effectief is bij meerdaags gebruik. Geen enkele deelnemer heeft viermaal per dag geïnhaleerd, bij eigen regie kwamen patiënten uit op het inhaleren van twee tot drie doses per dag. Aangezien glycopyrroniumdrank drie keer per dag wordt ingenomen, lijkt het inhaleren dus niet te zorgen voor minder inname momenten. Twee deelnemers merkten direct effect na het inhaleren van glycopyrronium. Mogelijk is dit te verklaren door het neerslaan van poeder in de mondkeelholte.

Één naïeve deelnemer heeft nauwelijks effect gemerkt en zag een daling van 4,7 naar 4,0 (16,3%) in de gemiddelde speekselscore, wat als onvoldoende werd beoordeeld door de patiënt om te continueren met de behandeling.

Alhoewel een inhalatie-instructie is gegeven bij start van het onderzoek kan het mogelijk zijn dat het inhaleren niet goed is gegaan. Daarnaast ervaart niet iedere gebruiker van de glycopyrroniuminhalaties een droge mond, ook niet bij het verhogen van de dosering [5].

### Conclusie

Deze interimanalyse laat zien dat bij 71,4% van de gebruikers van glycopyrroniuminhalaties bijwerkingen optreden. Drie van de vier patiënten hebben echter het gebruik van glycopyrroniuminhalaties gecontinueerd na het einde van het onderzoek. De relevante afname van meer dan 50% op de speekselvloedscore in combinatie met een direct effect waren de redenen om te continueren.

Ondanks de gerapporteerde bijwerkingen en het feit dat het een interimanalyse betreft zijn wij van mening dat gegeven de vaak (sociaal) invaliderende vorm van speekselvloed bij parkinsonpatiënten, glycopyrroniuminhalaties naar eigen behoefte als alternatief na orale therapie overwogen kunnen worden. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.