

Farmacokinetiek en tolerantie van eenmaal daagse verneveling van de dubbele dosis tobramycine bij cystische fibrose: vergelijking tussen PARI-LC Plus- en AKITA-vernevelaar

A.J. van Velzen ^{a*}, A.C. Bos ^{bc}, D.J. Touw ^d, H.A.W.M. Tiddens ^{bc}, H.G.M. Heijerman ^e en H.M. Janssens ^b

^a Central Hospital Pharmacy, The Hague.

^b Erasmus MC-Sophia Children's hospital, Department of Pediatric Pulmonology and Allergology, Rotterdam.

^c Erasmus MC, Department of Pediatric Radiology, Rotterdam.

^d University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Groningen.

^e Haga Teaching Hospital, Department of Pulmonology, The Hague.

* Correspondentie: ajvanvelzen@hotmail.com.

Sponsoring: deze studie werd ondersteund door interne sponsoring van het Haga Teaching Hospital en Erasmus MC Sophia Children's Hospital. HAWMT ontving subsidies van Gilead Sciences Inc, Roche, Pharmaxis, Novartis, Chiesi, CFF en Vertex. Verder heeft HAWMT een patent bij Vectura gerelateerd aan eenmaal daags toedienen van dornase alfa. HMJ ontving subsidies van Philips Respironics, Novartis, Chiesi, NCFs, Stichting Astma Bestrijding, ZonMw, Teva Pharma, Gilead. Alle financiële aspecten van de hierboven genoemde activiteiten door HAWMT and HMJ worden verzorgd door BV Kindergeneeskunde van het Erasmus MC Sophia Children's Hospital. HGMH ontving subsidies van Gilead Sciences Inc en Novartis. De overige auteurs melden geen belangenverstrengeling.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.J. van Velzen.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Van Velzen AJ, Bos AC, Touw DJ, Tiddens HA, Heijerman HG, Janssens HM. Pharmacokinetics and tolerability of once daily double dose tobramycin inhalation in cystic fibrosis using controlled and conventional nebulization.

J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016 Jun;29(3):273-80. doi: 10.1089/jamp.2015.1259.

Citeer als: Van Velzen AJ, Bos AC, Touw DJ, Tiddens HAWM, Heijerman HGM, Janssens HM. Farmacokinetiek en tolerantie van eenmaal daagse verneveling van de dubbele dosis tobramycine bij cystische fibrose: vergelijking tussen PARI-LC Plus- en AKITA-vernevelaar. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1694.

ABSTRACT

Pharmacokinetics and tolerability of once daily double dose tobramycin inhalation in cystic fibrosis using controlled and conventional nebulization: comparison between PARI-LC Plus and AKITA nebulizer

OBJECTIVE

Better treatment outcomes in cystic fibrosis (CF) may be expected by changing standard twice daily tobramycin inhalation with the conventional PARI-LC Plus nebulizer to once daily inhalation of the double dose with the controlled-inhalation AKITA nebulizer. We aimed to determine pharmacokinetics (PK) and safety of once daily inhalation of the double recommended tobramycin dose with the AKITA in patients with CF. Systemic absorption can be used as surrogate for safety.

DESIGN and METHODS

In a randomized open-label crossover pilot study, PK of inhaled tobramycin in 10 adult CF patients was assessed following inhalation of the double recommended dose with the AKITA (300 mg fill dose) and PARI-LC Plus (600 mg fill dose). Blood samples were drawn until 24 hours after inhalation.

RESULTS

No significant differences were found in the maximum and trough serum levels, time to maximum level and area under the curve (0-24 hours). Both maximum and trough levels were well below their toxic limits for both nebulizers and for all patients. Both inhalations were well tolerated and no serious adverse events occurred. Nebulization time was 33% shorter with AKITA.

CONCLUSION

Once daily inhalation of the double tobramycin dose with the controlled-inhalation AKITA nebulizer resulted in safe serum levels, with comparable systemic exposure to once daily PARI-LC Plus inhalation and higher peak levels compared to the standard twice daily dosing regimen. Inhalation with both nebulizers was well tolerated. Nebulization time was significantly shortened, less side effects were reported and a higher degree of satisfaction was attained with the AKITA nebulizer.

Kernpunten

- Eenmaal daagse inhalatie van de dubbele aanbevolen dosis tobramycine met de AKITA (300 mg) en PARI-LC Plus (600 mg) resulteerde in een vergelijkbare farmacokinetiek.
- Eenmaal daagse tobramycineverneveling resulteerde in veilige spiegels en werd goed verdragen door patiënten met cystische fibrose.
- Met de AKITA werd een kortere verneveltijd, minder bijwerkingen en een hogere mate van gebruiksgemak bereikt ten opzichte van de PARI-LC Plus.

Inleiding

Pulmonale complicaties zijn verantwoordelijk voor de meeste morbiditeit en vrijwel alle mortaliteit bij patiënten met cystische fibrose (CF). Bijna 80% van de volwassen CF-patiënten heeft een chronische *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*)-infectie waarvoor onderhoudsbehandeling met inhalatieantibiotica noodzakelijk is [1,2]. Tobramycine is hiervoor het meest gebruikte antibioticum. De kleine perifere luchtwegen spelen de belangrijkste rol in de pathofysiologie, maar door obstructies en slijmophoping zijn deze moeilijk te bereiken met de standaard PARI-LC Plus-vernevelaar (PARI GmbH, Starnberg, Duitsland) [3]. Door gecontroleerde inhalatietherapie met de AKITA-vernevelaar (Activaero, München, Duitsland), waarbij de aerosolafgifte afgestemd is op het individuele ademhalingspatroon van de patiënt, kan een longdepositie van circa 70% worden bereikt ten opzichte van 10-15% met standaard verneveltherapie [4-6]. Bovendien worden daarbij de kleine luchtwegen mogelijk beter behandeld door een hogere perifere depositie [7;8].

De huidige therapie bij *Pa*-infectie bestaat uit tweemaal daagse inhalatie van 300 mg tobramycine met de PARI-LC Plus-vernevelaar. Het is echter bekend dat de effectiviteit van tobramycine concentratie-afhankelijk is en dat tobramycine een post-antibiotisch effect heeft [9]. Door het concentratie-afhankelijke werkingsmechanisme is het aannemelijk dat een eenmaal daagse inhalatie van de dubbele dosis tot een beter antibacterieel effect zal leiden. Een recente studie waarin met behulp van CT-scans van CF-patiënten de tobramycine-longdepositie is gesimuleerd (*computational fluid dynamic*) na een- en tweemaal daagse inhalatie, laat inderdaad zien dat er hogere concentraties in de luchtwegen worden bereikt met eenmaal daagse verneveling, waarbij de AKITA twee keer zo efficiënt was als de PARI-LC Plus [10]. Bovendien suggereren de auteurs van deze studie dat bij patiënten die geïnfecteerd zijn met zeer resistente *Pa*-stammen een eenmaal daagse verneveling van een hoge dosis tobramycine het enige behandelingschema is waarmee voldoende hoge concentraties worden bereikt voor een bacteriedodend effect. Inhalatie van de volledige dagdosering in één inhalatie leidt daarom mogelijk tot betere uitkomsten en minder resistentie.

Aangezien hoge tobramycinedalspiegels geassocieerd zijn met nefro- en ototoxiciteit, resulteert eenmaal daagse inhalatie mogelijk ook in minder bijwerkingen. Voor intraveneuze toediening is reeds aangetoond dat eenmaal daagse toediening net zo effectief is als driemaal daagse toediening, maar tot minder toxiciteit leidt [11;12]. Doelgerichte behandeling van de kleine luchtwegen met de AKITA zou hierbij verder verbeterd kunnen worden, omdat er een hogere fractie tobramycine in de longen wordt afgeleverd. Tenslotte is het bekend dat de therapietrouw van verneveltherapie laag is bij CF-patiënten door de hoge behandelast [13;14]. Het is aannemelijk dat met eenmaal daagse verneveling de therapietrouw wordt verhoogd, wat kan bijdragen aan betere behandeluitkomsten.

Het doel van deze pilotstudie was het meten van de farmacokinetiek en verdraagbaarheid van eenmaal daagse verneveling van de dubbele aanbevolen dosis tobramycine met zowel de AKITA- als de PARI-LC Plus-vernevelaar bij patiënten met CF.

Methoden

Een gerandomiseerde, ongeblindeerde, gekruiste pilotstudie werd uitgevoerd in het CF-centrum van het Haga-Ziekenhuis in Den Haag. Inclusiecriteria waren leeftijd ≥ 18 jaar, chronische *Pa*-infectie en een bevestigde CF-diagnose (genetische analyse). Exclusiecriteria waren acute pulmonale exacerbatie, intraveneuze tobramycinetherapie, overgevoeligheid voor aminoglycosiden, verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min), gebruik van lisdiuretica, zwangerschap en het geven van borstvoeding. Chronische tobramycineinhalatietherapie werd ten minste drie dagen voor het eerste studiebezoek gestopt (*wash out*). De METC Zuidwest Holland heeft toestemming voor deze studie verleend en toestemming werd voorafgaand aan deelname verkregen van alle patiënten.

De farmacokinetiek en verdraagbaarheid van geïnhaled tobramycine (Bramitob, Chiesi Pharmaceuticals B.V., Rijswijk, Nederland) werd bepaald bij tien volwassen CF-patiënten na eenmalige verneveling van de dubbele aanbevolen dosis met de AKITA en met de PARI-LC Plus. Hierbij werd 300 mg (2 x 150 mg) met de AKITA vergeleken met 600 mg (2 x 300 mg) met de PARI-LC Plus. De doseringen waren gebaseerd op een *in vivo*-studie waarbij een vergelijkbare dosis in de longen werd voorspeld na toediening van 150 mg met de AKITA en 300 mg met de PARI-LC Plus [15]. De studie bestond uit twee separate studiebezoeken, waarbij er de eerste keer met de AKITA werd verneveld en de tweede keer met de PARI-LC Plus, of andersom. Tussen de bezoeken zat minimaal een week (*wash out*). Voorafgaand ($t = 0$) en 30, 60 en 90 minuten na de inhalatie zijn er bloedmonsters (*dried blood spots*; DBS) afgenomen door middel van een vingerprik voor tobramycine-analyse. Patiënten hebben thuis 3 en 24 uur na de inhalatie zelf twee additionele spots afgenomen. Met behulp van een gevalideerde tobramycine

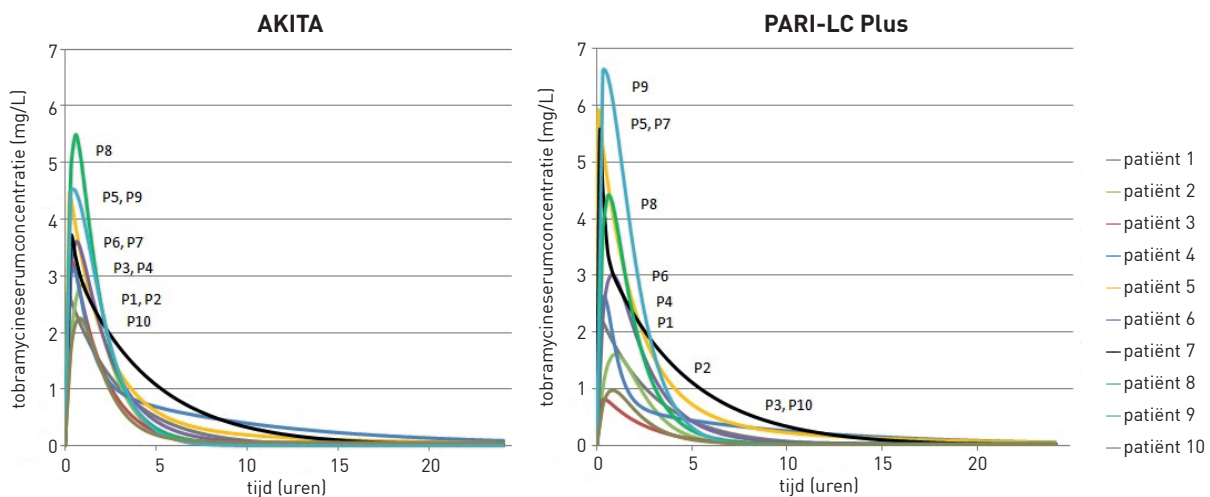
Tabel 1 Farmacokinetische parameters na gecontroleerde en standaard verneveling *

Patiënt	AKITA				PARI-LC Plus			
	C _{top} (mg/L)	C _{dal} (mg/L)	T _{max} (uur)	AUC _{0-24uur} (uur.mg/L)	C _{top} (mg/L)	C _{dal} (mg/L)	T _{max} (uur)	AUC _{0-24uur} (uur.mg/L)
1	2,71	0	0,16	9,57	2,19	0	0,24	8,17
2	2,85	0,04	0,96	9,08	1,61	0,02	0,96	5,36
3	3,26	0	0,4	9,4	0,82	0	0,4	3,42
4	3,14	0,09	0,48	14,05	2,65	0,06	0,4	12,04
5	4,48	0,05	0,24	12,9	5,85	0,05	0,08	15,31
6	3,61	0,03	0,64	10,67	3,02	0,03	0,8	9,26
7	3,69	0,01	0,32	14,83	5,46	0,01	0,16	17,65
8	5,49	0,03	0,56	12,76	4,42	0,03	0,64	11,15
9	4,53	0	0,4	11,74	6,63	0	0,4	16,14
10	2,25	0,05	0,8	7,21	0,97	0,02	0,8	3,62
Mediaan	3,44	0,03	0,44	11,21	2,84	0,02	0,4	10,21
Bereik	2,25-5,49	0-0,09	0,08-0,96	7,21-14,83	0,82-6,63	0-0,06	0,08-0,96	3,42-17,65
VC (%)	27,34	96,86	50,32	21,73	62,42	95,35	61,07	50,45
P †	0,721	0,102	0,748	0,445	-	-	-	-

* Gecontroleerde verneveling met de AKITA, 300 mg en standaard verneveling met de PARI-LC Plus, 600 mg.

† P-waarden zijn berekend met de Wilcoxon-rangsomtoets.

C_{top}: topspiegel, C_{dal}: dalspiegel 24 uur na verneveling, T_{max}: tijd waarop topspiegel werd bereikt, AUC_{0-24uur}: oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van 0 tot 24 uur, VC: variatiecoëfficiënt, -: niet van toepassing.

Figuur 1 Serumconcentratie-tijdcurves van alle patiënten na tobramycine inhalatie met de studievernevelaars

P: patiënt; positionering van de patiëntnummers in de grafiek correspondeert met de weergegeven topspiegels.

DBS-analysemethode (HPLC-MS/MS) zijn de spots geanalyseerd. Met behulp van een CF-populatiemodel in MW-Pharm zijn vervolgens farmacokinetische parameters berekend voor iedere patiënt. Voorafgaand aan de inhalaties

en bloedafnames zijn de patiënten getraind in het correcte gebruik van de vernevelaar en juiste wijze van DBS-monsterafname.

Voorafgaand aan beide inhalaties werd de nierfunctie

(eGFR) en longfunctie (FEV1, FVC en FEF25-75) gemeten. De longfunctie werd 15 minuten na inhalatie herhaald om eventueel opgetreden bronchospasme vast te stellen. Er was sprake van klinisch relevant bronchospasme bij een reductie van $\geq 20\%$ van het uitgeblazen volume tijdens de eerste seconde (FEV1) ten opzichte van de beginwaarde [16;17]. Bijwerkingen werden gemonitord tijdens de studiebezoeken en aan patiënten werd gevraagd een vragenlijst in te vullen over de verdraagbaarheid van de inhalaties en de tevredenheid over de studievernevelaars. Tenslotte werd de verneveltijd per inhalatiesessie gemeten.

Resultaten

Tien volwassen patiënten met CF zijn geïncludeerd. Er waren geen statistisch significante verschillen bij start in nier- of longfunctie tussen beide studiebezoeken. De individuele farmacokinetische parameters en serumconcentratie-tijdcurves zijn weergegeven in, respectievelijk, tabel 1 en figuur 1. Er werden geen statistisch significante verschillen in farmacokinetiek tussen de twee vernevelaars gevonden. Een lagere variabiliteit in serumconcentratie werd gezien voor de AKITA. De tobramycinedalspiegel lag bij elke patiënt en voor beide vernevelaars ruim onder de toxische limiet van 0,5 mg/L.

De gemiddelde verneveltijd was significant korter voor de AKITA ($19,2 \pm 7,5$ min) ten opzichte van de PARI-LC Plus ($29,5 \pm 4,9$ min). Er werden geen klinisch relevante dalingen in FEV1 gemeten en er zijn geen ernstige bijwerkingen opgetreden. Over het algemeen werden beide inhalaties goed verdragen, alhoewel patiënten meer bijwerkingen en klachten rapporteerden bij het gebruik van de PARI-LC Plus, met name “vieze smaak”. Uit resultaten van de vragenlijst met betrekking tot tevredenheid over de studievernevelaars bleek dat de meeste patiënten positiever waren over de AKITA dan over de PARI-LC Plus en dat zij eenmaal daagse boven tweemaal daagse verneveling prefereerden.

Beschouwing

Dit is de eerste studie die de farmacokinetiek en verdraagbaarheid van eenmaal daagse verneveling van de dubbele

aanbevolen dosis tobramycine met de AKITA (300 mg) en PARI-LC Plus (600 mg) heeft onderzocht bij patiënten met CF. Het belangrijkste resultaat is dat er een vergelijkbare farmacokinetiek werd gemeten tussen beide vernevelaars, zonder het ontstaan van toxische spiegels. Inhalatie met beide vernevelaars werd bovendien goed verdragen en de meeste patiënten gaven de voorkeur aan een langer durende inhalatie één keer op een dag ten opzichte van twee keer een korter durende inhalatie. Bij vergelijking van de resultaten van deze studie met farmacokinetische data uit de literatuur betreffende tweemaal daagse verneveling, bleek de topspiegel na eenmaal daagse inhalatie in onze populatie circa drie keer hoger te zijn [16-19].

Met de AKITA werd er een kortere verneveltijd, minder bijwerkingen en een hogere mate van gebruiksgemak bereikt ten opzichte van de PARI-LC Plus. Het is belangrijk om deze resultaten in perspectief te plaatsen gezien de kleine onderzoeksgroep ($n = 10$). Patiënten waren meer tevreden over de AKITA, echter, 90% van de patiënten prefereerde hun eigen inhalator boven één van de studievernevelaars. Een kortere verneveltijd met de eigen (droogpoeder)inhalator is hier de meest logische verklaring voor. Met de AKITA wordt echter een hogere perifere longdepositie bereikt, terwijl dit minder goed beschreven is voor andere vernevelaars en droogpoederinhalatoren [20].

Concluderend kan gesteld worden dat een eenmaal daagse verneveling van de dubbele aanbevolen dosis tobramycine veilig is en goed verdragen wordt door CF-patiënten. Eenmaal daagse inhalatietherapie kan mogelijk bijdragen aan een hogere therapietrouw en betere behandeluitkomsten. Hierbij heeft verneveling met de AKITA de voorkeur boven verneveling met de PARI-LC Plus wat betreft gebruiksgemak, efficiëntie en behandeling van de kleine luchtwegen. Aanvullend klinisch onderzoek moet uitgevoerd worden om te onderzoeken of eenmaal daagse verneveling inderdaad effectiever is en of chronische toepassing van dit behandelingschema veilig is. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.



Zelf een wetenschappelijk artikel publiceren in het NPFO?
Neem contact op met de NPFO-redactie via npfo@npfo.nl