

INHALATIEANTIBIOTICA: ESSENTIEEL DEEL VAN DE CF-BEHANDELING

Voor mensen met cystic fibrosis (CF) vormen longinfecties een veelvoorkomend en groot probleem: niet alleen zijn ze er vatbaar voor, maar de infecties hebben vaak ook een desastreus effect op de longfunctie en de algehele gezondheid van de patiënt. Niet zelden worden deze infecties chronisch en zijn patiënten aangewezen op onder meer inhalatieantibiotica om de bacteriële boosdoeners langdurig te bestrijden. Dit brengt echter een aanzienlijke medicatielast met zich mee; gemiddeld zijn CF-patiënten zo'n anderhalf uur per dag in de weer met het op de juiste manier voorbereiden en toedienen van hun medicatie en het reinigen van de bijbehorende apparatuur. In dit artikel delen longarts dr. Lieke Kamphuis en sr. verpleegkundig consulent CF Paul Rebers, beiden werkzaam in het Erasmus MC in Rotterdam, hun ideeën en ervaringen met de toepassing van inhalatieantibiotica bij CF-patiënten.



Dr. L.S.J. (Lieke) Kamphuis
Sinds 2019
Longarts, Erasmus MC

2016
Proefschrift:
'The many faces of sarcoidosis'

2013 - 2019
Longarts in opleiding,
Erasmus MC

2004 - 2012
Studie geneeskunde,
Erasmus MC



P. (Paul) Rebers
Sinds 2020
Sr. Verpleegkundig consulent CF,
Erasmus MC

2014 - 2020
Orgaandonatie (Transplantatie)
coördinator Erasmus MC

2007 - 2014
Intensive Care verpleegkundige
Erasmus MC

1999 - 2007
Verpleegkundige cardiologie
IJsselland ziekenhuis

Longinfecties worden voornamelijk veroorzaakt door bacteriën en juist bij CF-patiënten krijgen die bacteriën relatief makkelijk voet aan de grond. Dat zit zo: CF kenmerkt zich (als erfelijke ziekte) door een verstoorde water- en zoutbalans in het lichaam. Fouten in de aanleg van de chloorkanaaltjes – er worden ofwel te weinig chloorkanaaltjes gevormd ofwel ze functioneren niet naar behoren – leiden er onder meer toe dat het slijm in de longen taaiër wordt dan normaal. Daardoor is het minder makkelijk op te hoesten en zijn patiënten (vaak) benauwd. Tevens vormt dit slijm, doordat het dikker is en langer in de longen blijft dan bij mensen zonder CF, een ideale broedplaats voor bacteriën. Deze pathogenen kunnen

chronische ontstekingen veroorzaken; in de praktijk kan dit leiden tot bronchiëctasieën. 'Dit patroon zien we bij vrijwel alle CF-patiënten', aldus Kamphuis. 'Een groot deel van hen heeft een kolonisatie, een permanente huisvesting van bacteriën, in de longen. Dat kunnen verschillende soorten bacteriën zijn, waarvan de meest beruchte de *Pseudomonas aeruginosa* is. Deze bacterie staat erom bekend na verloop van tijd de longfunctie te verminderen en meer exacerbaties te geven. Op die manier kan er een cascade aan gebeurtenissen ontstaan die de kwaliteit van leven van een CF-patiënt verder verslechtert, en daarom zo goed mogelijk voorkomen moet worden.'

PERIODIEKE CONTROLE

Een goede controle op de aanwezigheid van bacteriën vormt één van de aandachtspunten bij behandeling en monitoring van CF. 'Patiënten komen standaard vier keer per jaar op de poli, en een vast onderdeel van dat bezoek is een sputumkweek', aldus Kamphuis. 'Aan de hand daarvan wordt verder bekeken welk beleid ingezet moet worden: zitten er bacteriën in het sputum die we eigenlijk altijd zien, hebben patiënten op dat moment klachten of is er sprake van een daling van de longfunctie?' Rebers legt uit dat de daling van de longfunctie en het opsporen van de reden daarvan lastig is: 'Bij CF-patiënten gaat de longfunctie hoe dan ook achteruit: het is immers een progressieve ziekte. Wij hanteren twee belangrijke ijkpunten: hoe stabiel zijn patiënten in hun ziekte en hoe vaak hebben ze een antibioticakuur nodig? Als na een eerste behandeling met orale antibiotica de infectie niet goed onder controle komt – bijvoorbeeld door het niet afnemen van klachten en of verbeteren van de longfunctie – dan nemen we de patiënt op voor een antibioticakuur per infuus van twee tot drie weken. Gebeurt dat een aantal keer heel kort achter elkaar (binnen enkele maanden), dan is dát het moment om over te gaan op onderhoudsbehandeling met inhalatieantibiotica.'

DE INZET VAN ANTIBIOTICA

Inhalatieantibiotica vormen de gouden standaard voor de behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*.¹ Er kan gekozen worden uit vier verschillende inhalatieantibiotica die weliswaar qua effectiviteit vergelijkbaar zijn, maar waarbij alleen rechtstreekse vergelijking op basis van non-inferioriteit is gedaan. De middelen verschillen echter qua gebruiksgemak en inzetbaarheid. Zo moeten sommige middelen zelf door de patiënt worden klaargemaakt (poeders) terwijl andere middelen direct klaar voor gebruik als vernevelvloeistof worden geleverd. Andere verschillen betreffen onder meer de frequentie van toediening, bewaarcondities (gekoeld of niet).^{2,3} 'De keuze voor het ene of andere middel wordt bepaald door een aantal uiteenlopende factoren', aldus Kamphuis. 'Zo kan gekozen worden voor driemaal daags toedienen of tweemaal daags. Dat laatste is vaak makkelijker omdat het beter in te plannen is qua dagritme.' De verouderde richtlijnen bieden hierin niet veel houvast, vindt zij. 'Een eenduidige CF-richtlijn is er nog niet, al verwacht ik wel dat er binnenkort wat 'nieuws' te melden valt op dat vlak, omdat er gewerkt wordt aan een update van de richtlijn.' Het nadeel is echter dat de nieuwste middelen de minste bekendheid hebben; er zijn nog relatief weinig artikelen over verschenen, waardoor de kans geringer is dat ze in deze update worden meegenomen. Kamphuis: 'Bij een nieuwe *Pseudomonas*-infectie wordt nu penta-Na-mesilaat of tobramycine aanbevolen en dat doen we ook in het kader van eradicatiebehandeling. Maar als een patiënt echt onderhoudsbehandeling nodig heeft, willen we alle opties bekijken. Een bredere dekking en bredere inzetbaarheid kunnen dan immers gewenst zijn.'

Lieke Kamphuis: 'Ongeveer de helft van de patiënten met een chronische *Pseudomonas*-infectie heeft gelijktijdig ook een infectie met een ander luchtwegpathogeen: idealiter pakken we die zo efficiënt mogelijk samen aan.' In het Erasmus MC betekent dit dat bij aanwezigheid van een *Pseudomonas aeruginosa* en een *Staphylococcus aureus* of een *Pseudomonas aeruginosa* en een *Stenotrophomonas maltophilia* vaak geopteerd wordt voor levofloxacin (inhalatie).

'Het is belangrijk dat je per patiënt kijkt welke bacteriën er aanwezig zijn en of je die zo goed mogelijk kunt aanpakken en met de patiënt iets nieuws kan proberen als dat mogelijk beter is', vindt Kamphuis. 'Weliswaar is de inhalatie-chinolone levofloxacin relatief 'nieuw', maar daar staat tegenover dat de orale fluoroquinolonen over de hele wereld breed en met succes worden ingezet bij de behandeling van diverse longinfecties.'

RESISTENTIE UITSTELLEN

Een belangrijk aandachtspunt bij de behandeling van CF is resistentie, stelt Kamphuis. 'We willen koste wat kost voorkomen dat er resistentie bij de patiënt ontstaat voor de antibiotica. Dat proberen we te doen door twee middelen af te wisselen: de eerste maand met middel A, de tweede maand met middel B, de derde maand weer middel A enzovoort. Alles om maar zo lang mogelijk resistentie uit te stellen.' Of er resistentie ontstaat, is mede afhankelijk van de betreffende bacterie die bestreden moet worden. 'Bij de *Pseudomonas* is er een mechanisme dat snel wisselt en waarbij de ene keer wel en de andere keer geen resistentie ontstaat in de kweekuitslag. We zien ook met enige regelmaat meerdere stammen *Pseudomonas* waarbij één stam wel resistentie vertoont maar een andere niet. Wat zich ook weleens voordoet is dat een deel van de *Pseudomonas*-bacteriën reageert, waarna er andere stammen opkomen die minder gevoelig voor antibiotica zijn.'

'Orale fluoroquinolonen worden over de hele wereld breed en met succes ingezet bij de behandeling van longinfecties'

OP PROEF PROBEREN

'Vanaf het begin zijn we een liefhebber geweest van het op proef proberen van inhalatieantibiotica', vertelt Kamphuis. 'Daar nemen we de patiënt uiteraard in mee, leggen uit waarom we dit zo doen en wat het hen oplevert. Over het algemeen zijn patiënten bereid mee te gaan met ons standpunt. We doen meestal een proefperiode van

drie maanden; in die tijd krijg je doorgaans wel een idee of iemand verbetert. Ook biedt het de mogelijkheid om eventuele bijwerkingen op te sporen.' Een ander belangrijk voordeel van proefbehandeling betreft de therapietrouw. Als patiënten na de proefperiode effect zien – verbeterde ontstekingswaarden, verbeterde longfunctie en/of vermindering van klachten – continueren ze (makkelijker) de behandeling.

GOEDE BEGELEIDING

Voor CF-patiënten is het dagelijks gebruik van medicatie een tijdrovende aangelegenheid. Dat zit 'm nog niet eens zozeer in het innemen of vernevelen van de antibiotica, maar in de voorbereiding (het klaarmaken van het apparaat en eventueel het oplossen van de medicatie) en nazorg, zoals het goed reinigen van de vernevelaar. Rebers: 'Patiënten moeten vaak twee keer per dag antibiotica gebruiken, en zijn daar in totaal zeker anderhalf uur mee bezig. Nu is dat 's avonds meestal geen probleem – al denk ik dat veel mensen liever wat anders in die tijd zouden doen – maar 's ochtends is het dat wel. Aan het begin van de dag vinden immers vaak veel activiteiten tegelijk of kort na elkaar plaats zoals douchen, ontbijten, kinderen naar school brengen en dergelijke. Dat vereist planning en dat wordt weleens vergeten, met als gevolg dat de therapietrouw daaronder kan lijden. In het weekend spelen overwegingen mee zoals de keuze om langer in bed te blijven in plaats van te vernevelen. Voor mensen met een gezin is het lawaai dat vernevelen maakt nog weleens een barrière: zij willen hun kinderen niet wakker maken. Dat kan ertoe leiden dat patiënten (bijna) elke dag een strijd doormaken: doe ik iets waardoor ik me beter ga voelen en ga ik tijd besteden aan vernevelen met het risico dat het gezin wakker wordt?' Hoewel er de laatste jaren veel ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van de behandeling van CF, is genezing van de ziekte nog niet in zicht. Zo lang dat niet het geval is, zullen (chronische) longinfecties tot de dagelijkse werkelijkheid van veel CF-patiënten blijven horen, en daarmee ook de noodzaak tot behandeling met inhalatieantibiotica. Rebers vindt uitgebreide uitleg over de *ins* en *outs* van het gebruik van inhalatieantibiotica dan ook geen luxe. Het lukt echter niet altijd. 'Binnen onze CF-populatie gebruikt iets minder dan de helft inhalatieantibiotica, maar zij zijn niet de enigen die antibiotica vernevelen', zo stelt hij. 'Daar horen ook de patiënten bij met non-CF bronchiëctasieën, zoals mensen met primaire ciliaire dyskinesie (PCD) en infectieziekten. Dat is een veel grotere groep die helaas niet allemaal onder onze scope vallen. In de ideale situatie zouden deze mensen allemaal eerst een proefverneveling krijgen, waarbij ze goed begeleid worden en de medicatie zelf kunnen klaarmaken. Dat is de eerste stap en meteen het moeilijkste onderdeel. Nu gaat het vaak zo dat patiënten na de proefverneveling op de dagbehandeling het middel thuis afgeleverd krijgen, samen met een spuitje, een ampulletje, een naaldje en een beschrijving. Misschien kunnen ze nog

een filmpje op YouTube vinden. Daarmee moeten ze het helemaal zelf verder uitvogelen. Hierbij is in de thuissituatie gelukkig wel ondersteuning mogelijk van externe partijen. Een goede serviceverlening hierin zou het iedereen een stuk makkelijker maken.' Kamphuis voegt daaraan toe dat als met de patiënt overeengekomen wordt om te starten met de antibioticavernevelingen, de CF-consulent de patiënt daar wel over voorlicht. 'In het Erasmus MC doen we, zoals gezegd, altijd een proefverneveling, dus dan weten ze al een keer hoe het is om te vernevelen met antibiotica. Voor ons is het een controle om te zien of iemand niet allergisch op de medicatie reageert, puur medisch dus. Het gedeelte medicatie klaarmaken en het schoonmaken van het vernevelapparaat zit daar echter niet bij, terwijl dat (ook) enorm belangrijk is.'

Inhalatieantibiotica behelzen dus veel meer dan alleen een vernevelapparaat ter hand nemen. Een goede afstemming tussen de wensen en behoeften van de behandelaar enerzijds en de patiënt – inclusief aandacht voor therapietrouw en gebruiksgemak – anderzijds vormt de basis voor optimale behandeling.

REFERENTIES: 1. NVALT/NVK. Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis (CF). Beschikbaar via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_-_cf.html 2. Elborn JS, Geller DE, Conrad D, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibrosis*. 2015;14:507-514. 3. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>. Geraadpleegd 25 maart 2021.

WEET JIJ NOG PRECIËS HOE HET WERKT?

Op www.vernevelinstructie.nl kunnen alle betrokkenen checken of de vernevelapparatuur nog steeds op de juiste wijze gebruikt en onderhouden wordt. Naast algemene informatie over het vernevelen staan er op de site instructievideo's over de voorbereiding, het inhaleren en de nazorg voor de vernevelsystemen I-neb, InnoSpire Deluxe en eBase. De website is in samenwerking met patiënten en verpleegkundigen uit enkele Nederlandse CFcentra tot stand gekomen.



www.vernevelinstructie.nl

TAKE HOME MESSAGES

- Chronische longinfecties vormen een serieus probleem voor de CF-patiënt.
- Ondanks de bijdrage van CFTR-modulatoren heeft het dagelijks vernevelen van inhalatieantibiotica nog steeds een enorme impact op het leven van veel CF-patiënten.
- Inhalatieantibiotica vormen de gouden standaard voor de behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*.
- Gebruiksgemak en brede inzetbaarheid/effectiviteit zijn belangrijke overwegingen bij de keuze voor een inhalatieantibioticum.
- Inhalatie-chinolone levofloxacin biedt voordelen (tweemaal daags gebruik, niet gekoeld hoeven bewaren, geen reconstitutie nodig) voor patiënt en behandelaar wanneer een bredere dekking van bacteriën gewenst is.

Helpt u ons effectief minder bomen te kappen door digitale communicatie te omarmen?

Sterker nog, ÉN extra bomen te planten



SCAN ME

1. Open camera 📷
2. Richt op QR-code
3. Klik op de weblink
4. Beantwoord vraag



Chiesi is een gecertificeerde B Corp

- met positieve invloed op maatschappij en milieu (opgenomen in onze statuten)
- net als andere bedrijven die deze missie delen (zie: www.bcorporation.net/directory)
- Chiesi is het enige farmaceutische bedrijf in Nederland met B Corp-certificering

CO₂-neutraal werken

Chiesi werkt al jaren toe naar een CO₂-neutrale bedrijfsvoering. Wij bereiken dit door bewust veranderingen te implementeren, zoals het reduceren van papiergebruik en het verduurzamen van onze bedrijfsprocessen. Maar dat is nog niet voldoende. CO₂-neutraal werken kan, wij gaan daarvoor.

Doet Chiesi Nederland genoeg?

Zelf vinden wij van niet. Wij blijven innoveren en omarmen verandering. Hierin werken wij graag samen met gelijkgestemden, om van te leren en ter inspiratie. Doet u mee?

Wat vindt u?

Deel uw mening over Chiesi's maatschappelijke missie. Belangrijk? Volslagen ongeloofwaardig? Iets daar tussenin? Uw oordeel is voor ons van grote waarde.

Doet u mee aan deze missie? Scan de QR-code!

Door digitaal met u te communiceren in plaats van op papier worden minder bomen gekapt. Voor ieder antwoord (positief of negatief) plant Chiesi een extra boom.

Less is more! Minder CO₂ = minder global warming.