

ANSELMUS COLLOQUIUM

FARMACA MET EEN LUCHTJE?

Verschuivende toepassingen van de pulmonale route

Samenstellers

KH Hoogendoorn en JJ Tukker

Anselmus

De eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm Weekbl 71: 715-718 (1934)

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

Stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EMG van Bommel	OctoPlus bv
dr EJ van Hoogdalem	R.W. Johnson Pharm. Research Institute
drs KH Hoogendoorn	Yamanouchi Europe bv
dr F Kadir	Nascholingsbureau POA
drs L van Paassen	Solvay Pharmaceuticals bv
dr JJ Tukker	Universiteit Utrecht

Farmaca met een luchtje?

Verschuivende toepassingen van de pulmonale route

Samenstellers: KH Hoogendoorn en JJ Tukker

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2001)

Met lit.opg.

ISBN 90-73520-13-4

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder. Houten, oktober 2001.

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid die in deze uitgave kan voorkomen.

INHOUDSOPGAVE

DE PULMONALE ROUTE: WAARHEEN LEIDT DE WEG? dr P Zanen	5
ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN HET ADEMHALINGSSTELSEL dr L Willems	31
AFLEVERSYSTEMEN EN FORMULERINGEN VOOR PULMONAAL GEBRUIK prof dr HW Frijlink en drs AH de Boer	39
IN VIVO DEPOSITIE NA PULMONALE TOEDIENING drs HAWM Tiddens	63
FARMACOKINETIEK-FARMACODYNAMIEK VAN PULMONAAL TOEGEDIENDE GENEESMIDDELEN dr C Neef	71
THERAPIETROUW EN DE PULMONALE ROUTE prof dr HGM Leufkens	85

Pieter Zanen (1958) studeerde Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit van Utrecht en volgde de huisartsenopleiding te Utrecht. Na een korte periode bij het Consultatiebureau voor Alcohol en Drugs te Hilversum als arts van het heroïne team (1985-1986) trad hij in dienst bij Pharbita te Zaandam (1986-1994). Deze fabrikant van generieke geneesmiddelen had zich gespecialiseerd in droogpoeder inhalatiepreparaten voor astma/COPD. Hij was gedurende deze periode verantwoordelijk voor de opzet, uitvoering en evaluatie van het klinisch onderzoek met inhalatiepreparaten (salbutamol, cromoglycaat, beclomethason en budesonide) binnen Pharbita. Daarnaast werden alle reguliere bioequivalentie trials met orale generieke producten door hem begeleid en geëvalueerd. Binnen de Europese generieke industrie fungeerde hij als deskundige op het gebied van bioequivalentie en heeft daar regelmatig seminars over opgezet en geleid. Aldaar werd ook de basis gelegd voor het promotie-onderzoek op het AZU (nu UMCU) naar de effectiviteit van inhalatiepreparaten, hetgeen werd uitgevoerd naast de normale werkzaamheden.

Van 1994-1998 trad hij in dienst bij Genfarma te Maarssen met vrijwel dezelfde bezigheden als bij Pharbita. In deze periode kon het promotie-onderzoek worden afgesloten.

Sinds 1 januari 1998 is hij werkzaam als longfysioloog op het Hart Long Centrum Utrecht, een samenwerkingsverband van het Academisch Ziekenhuis Utrecht (prof. dr J-W J Lammers) en het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein (dr JJM van den Bosch). De taken aldaar zijn het aansturen van twee functie-afdelingen, het begeleiden van een aantal (promotie)projecten en de ondersteuning van klinisch onderzoek v.w.b. methodologie en statistiek. Hij maakt deel uit van de medisch-ethische commissie van het St. Antonius Ziekenhuis.

Momenteel volgt hij een opleiding tot klinisch epidemioloog aan het EMGO instituut te Amsterdam.

INLEIDING

De longen worden reeds eeuwen gebruikt voor de toediening van stoffen, zowel voor recreatieve doeleinden als met een therapeutisch oogmerk. In de recreatieve sfeer kunnen wij bijvoorbeeld denken aan het roken van nicotine bevattende producten als sigaretten en pijptabak, of aan de inhoudsstoffen van de *Papaver somniferum* zoals opium. De inademing van verbindingen uit de verbrandingsrook van deze stoffen is niet zomaar: de longen bieden een uiterst efficiënt opnamesysteem aan om stoffen snel en met hoge piekwaarden in het circulerend bloed en het lichaam te laten opnemen.

Ook geneesmiddelen worden reeds lange tijd via inhalatie toegediend, vooral bij lokale aandoeningen. Ze worden goed geaccepteerd en het pulmonair gebruik lijkt ook logisch: inhalatietherapie bij pulmonaire aandoeningen is een lokale behandeling en is mogelijk omdat de longen relatief gemakkelijk toegankelijk zijn. Recent begint inhalatietherapie meer aandacht te krijgen omdat deze route ook gebruik zou kunnen worden om farmaca toe te dienen voor systemische werking. De barrière tussen de systemische circulatie en de buitenwereld is in de longen slechts een paar micron dik om gasuitwisseling mogelijk te maken. Dientengevolge is de barrière voor absorptie zeer gering vergeleken met andere opnameplaatsen, terwijl vanuit de longen het farmacon ook nog direct in de algemene circulatie terechtkomt. First-pass effect en/of enzymatische afbraak zoals bijvoorbeeld in het maag-darmkanaal plaatsvindt, bestaat in de longen niet.

Er zit natuurlijk ook een keerzijde aan dit optimisme: één van de taken van de longen is het wegvangen van vreemde deeltjes uit de ingeademde lucht om te voorkomen dat deze komen in de meest kwetsbare delen van de longen, de alveoli en deze alveoli vormen juist het gebied van de beste opname. De effectiviteit van zowel lokale als systemische toediening hangt voor een belangrijk deel af van de mogelijkheid om de verdedigingslinie van de longen te omzeilen. En die effectiviteit wordt voornamelijk bepaald door de formulering van de geïnhalede toedieningsvormen. Deze inleidende bijdrage zal zich vooral richten op het verband tussen formulering en klinische effectiviteit, zowel voor lokaal als systemisch effect. We zullen aandacht schenken aan enkele basale eisen voor succesvolle therapie, waaraan moet worden voldaan om het doel te bereiken. Hiertoe zullen we achtereenvolgens aandacht schenken aan

HET BEHANDELEN VAN AANDOENINGEN VAN DE LONGEN

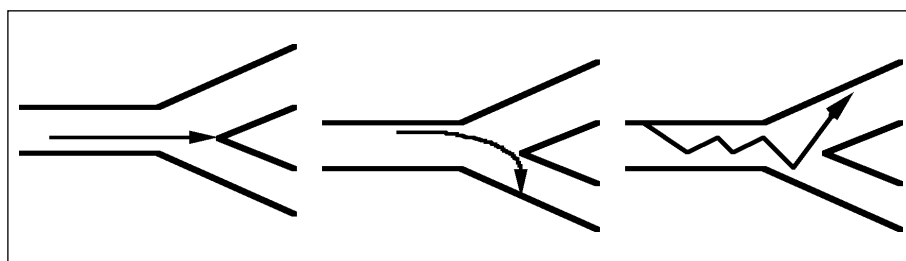
Het gebruik van aërosolen bij de behandeling van longziekten ligt voor de hand en is goed bekend in de westerse wereld. Reeds vele decennia geleden realiseerde

men zich dat de dosis van een lokaal geïnhaleerd farmacon naar beneden kan worden bijgesteld, in verhouding tot een systemisch toegediende dosis. Een groot voordeel vormde het afgenomen aantal bijwerkingen, naast de snelheid van inwerking-treding: bronchusverwijding treedt na lokale therapie op in binnen 5 minuten, in plaats van 30-60 minuten na systemische toediening. De lokale pulmonale therapie was (en is) zó succesvol dat tegenwoordig geen andere therapie de inhalatietherapie kan vervangen bij longaandoeningen.

Ondanks dit succes zijn er ook nadelen, die voornamelijk samenhangen met de lage lokale beschikbaarheid van de farmaca. Slechts een klein deel van de toegediende dosis uit inhalers komt uiteindelijk op de plaats van werking aan. De meeste experimenten tonen aan dat 10-20% van de afgeleverde dosis terecht komen in de diepere luchtwegen en de alveoli (o.a. Newman *et al*, 1981). Aërosolen die worden gegenereerd in MDI's (metered dose inhalers) worden gekarakteriseerd door grote primaire druppels en hoge vertreksnelheden. De aanvankelijke druppelgrootte van een MDI-aërosol wordt geschat op ongeveer 30 µm, en de vertreksnelheid is ≈ 120 km/u (Morén, 1985). De snelbewegende grote deeltjes hebben een sterke neiging in de centrale luchtwegen terecht te komen, en de deeltjes die centraal terechtkomen zijn ver in de meerderheid vergeleken met de perifeer komende deeltjes. Deze gegevens geven al aan dat het moeilijk is voor een aërosol om in de diepere long te geraken, of om zelfs de bovenste luchtwegen te passeren. Dit moge geen verrassing zijn omdat, als eerder vermeld, de longen gebouwd zijn om vaste deeltjes uit de alveoli weg te houden, waar ze veel schade zouden kunnen aanrichten. Bovendien hebben de alveoli geen reinigingsmogelijkheden hebben om enig onoplosbaar materiaal te verwijderen. Het kan dagen of zelfs maanden duren om materiaal uit de alveoli te verwijderen: halfwaardetijden van meer dan 100 dagen zijn gemeten bij gezonde personen (Stahlhofen *et al*, 1981). Succesvolle inhalatietherapie betekent dan ook deze barrière te omzeilen, en de kennis van deze barrière vormt de basis voor een goede formulering van inhalatievormen.

Alveolaire depositie wordt voorkómen door depositie van ingeademd materiaal te forceren in de bovenste luchtwegen, waar het trilhaarepitheel de neergeslagen deeltjes binnen 24 uur verwijdert (Albert *et al*, 1973). Het neerslaan van materiaal in de longen wordt gestuurd door natuurwetten en bestaat voornamelijk uit drie

FIGUUR 1 SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN DEPOSITIE DOOR (VAN LINKS NAAR RECHTS) IMPACTIE, SEDIMENTATIE, EN BROWNSE BEWEGING.

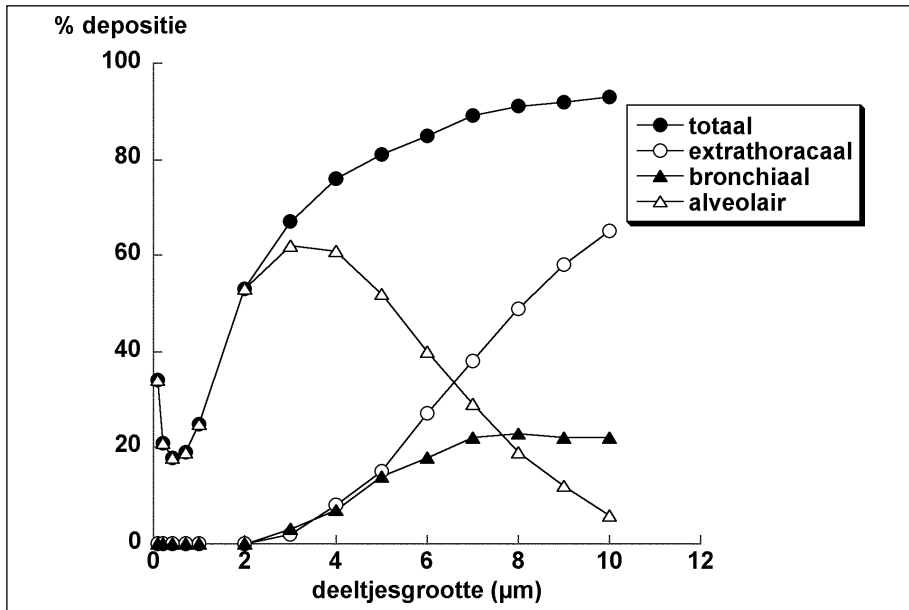


mechanismen (zie figuur 1): 1. impactie, 2. sedimentatie, en 3. Brownse beweging (Findeisen, 1935). Impactie betekent dat deeltjes ten gevolge van hun inertie niet de richtingsveranderingen van de luchtstroom kunnen volgen en tegen de wand botsen. Grote deeltjes die een hoge snelheid en hoge dichtheid hebben, hebben ook de grootste inertie, en ten gevolge van de hoge luchtsnelheid in de bovenste luchtwegen is impactie dan ook een belangrijk reinigend mechanisme. Met andere woorden, grote deeltjes worden in de bovenste luchtwegen weggefilterd.

Kleine deeltjes verplaatsen zich vooral als gevolg van de zwaartekracht door middel van sedimentatie, een proces dat tijd kost. De luchtsnelheid wordt in de lagere luchtwegen en in de alveoli ook lager, hetgeen resulteert in langere verblijftijden. Hierdoor is sedimentatie het belangrijkste mechanisme van depositie voor deeltjes tussen 3 en 5 μm in de lagere luchtwegen. Het inhouden van de adem gedurende zo'n 10 seconden verhoogt ook de verblijftijd van de lucht en verhoogt eveneens de depositie door sedimentatie. Zeer kleine deeltjes ($<0.5 \mu\text{m}$) zakken niet uit, maar bewegen in willekeurige richting (Brownse beweging; diffusie) ten gevolge van botsingen met luchtmoleculen, tot ze tegen de wand botsen. Deze hele kleine deeltjes bevatten echter ook weinig farmacon, zodat de bijdrage van deze deeltjes verwaarloosbaar is.

Wanneer wij de bijdrage van de drie verschillende depositiemechanismen bekijken, zoals getest in een aantal gezonde vrijwilligers, krijgen wij een beeld als weer-

FIGUUR 2 In vivo DEPOSITIE VAN DEELTJES IN DE LUCHTWEGEN BIJ DE MENS (ALS PERCENTAGE VAN HET AANTAL AANGEBODEN DEELTJES); NAAR HEYDER et al, 1986.

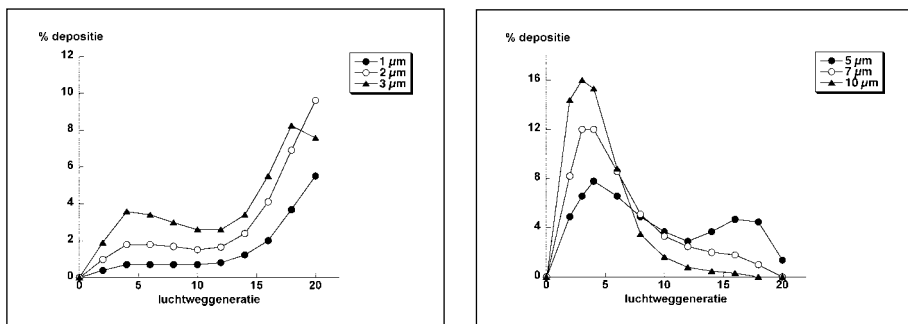


gegeven in figuur 2. De totale depositie is het laagst bij een deeltjesgrootte van 0.5 μm en neemt bij zowel grotere als kleinere deeltjes toe. Grote deeltjes slaan vooral in de hogere luchtwegen neer door impactie (in fig 2: extrathoracal). Depositie door sedimentatie wordt minder efficiënt als de grootte afneemt, en omdat diffusie geen belangrijke rol speelt, wordt bij 0.5 μm een minimum in depositie bereikt. Deze gegevens laten verder zien dat de alveolaire depositie en de totale depositie bij deeltjesgrootte $< 2 \mu\text{m}$ gelijk zijn. Wanneer de deeltjesgrootte boven de 2 μm komt, wordt depositie in de hogere luchtwegen belangrijker, ten koste van de lagere luchtwegen (Heyder *et al*, 1986).

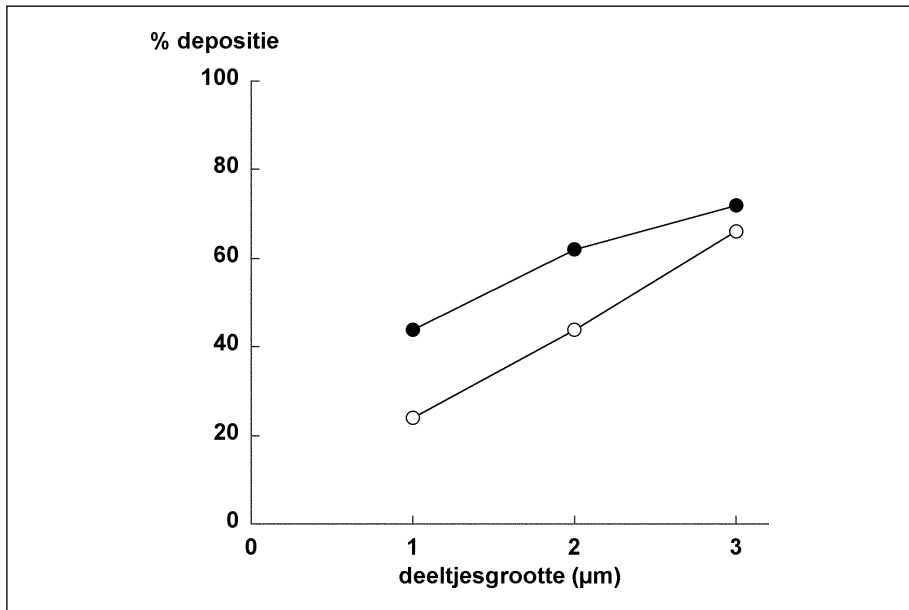
Gerrity *et al* (1979) berekenden de depositie voor de verschillende luchtweggeneraties [longen kunnen beschouwd worden als opgebouwd uit opeenvolgende 'generaties' pijpen, die telkens opsplitsen in een volgende generatie van twee kleinere pijpen –zie ook hoofdstuk 2 en 3]. In figuur 3 zijn de resultaten weergegeven, en in het algemeen kan men stellen dat grote deeltjes in de hogere luchtwegen neerslaan, terwijl kleine juist in de lagere luchtwegen komen –de hogere luchtwegen zijn de laagste luchtweggeneraties. Belangrijk is om te onthouden dat de depositiepatronen altijd een grote spreiding laten zien. Dit betekent bijvoorbeeld dat grote deeltjes in beperkte mate ook de lagere luchtwegen kunnen bereiken. Wanneer dus een grote hoeveelheid grote deeltjes wordt geïnhaaleerd, kunnen er nog steeds een behoorlijk aantal in de alveoli terecht komen. De belangrijke boodschap is hier dat het erg moeilijk is om een aërosol naar een beperkt gebied te sturen: depositiepatronen geven altijd grote spreiding te zien.

Aërosolen zijn normaal altijd polydispers, dat wil zeggen dat de deeltjesgrootte een grote spreiding te zien geeft. Polydisperse aërosolen vertonen dan ook een grote spreiding in depositie en men denkt dat een grotere polydispersiteit een belangrijke beperking is voor de juiste (alveolaire) depositie. Om deze reden is sturen van een stof naar specifieke gebieden in de longen en vermijden van andere gebieden dan ook een moeilijke opgave.

FIGUUR 3 BEREKENDE REGIONALE DEPOSITIE VAN NIET-HYGROSCOPISCHE DEELTJES ALS FUNCTIE VAN DE DEELTJESGROOTTE (ALS PERCENTAGE VAN HET AANTAL AANGEBODEN DEELTJES); NAAR GERRITY *et al*, 1979.



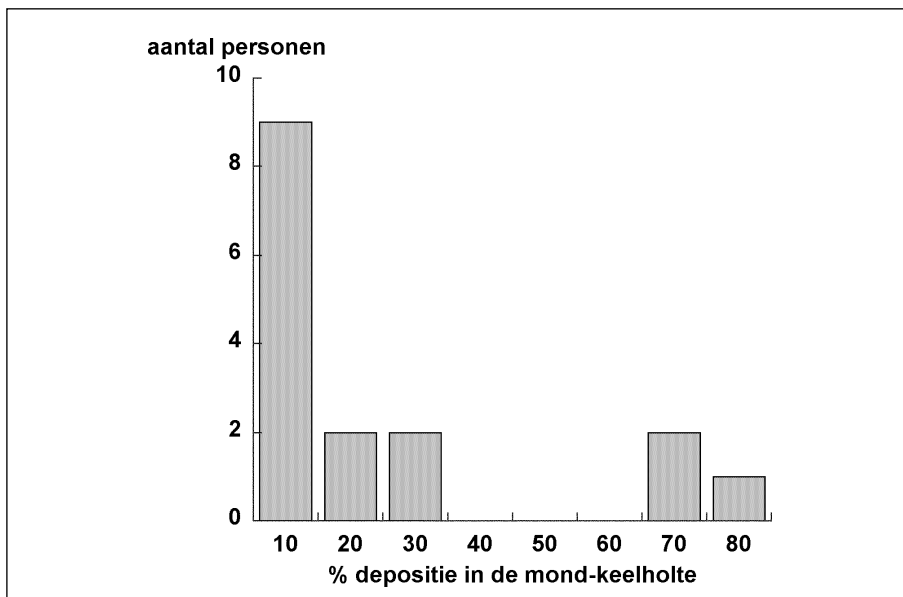
FIGUUR 4 TOTALE LUCHTWEGDEPOSITIE VAN NIET-HYGROSCOPISCHE DEELTJES BIJ GEZONDE VRIJWILLIGERS (◦) EN ASTMAPATIËNTEN (●); NAAR SCHILLER-SCOTLAND *et al*, 1996.



Daar de perifere luchtwegen van astmapatiënten een kleinere diameter hebben (zie ook later), verwacht men bij hen een meer centraal gelegen depositiepatroon. Schiller-Scotland *et al* (1996) vergeleken de totale depositie van deeltjes tussen 1 en 3 µm bij gezonde vrijwilligers en astmatische patiënten. Zij vonden, zoals verwacht, een verhoogde depositie bij patiënten maar moesten ook concluderen dat depositie van deeltjes > 3 µm niet erg veel verschillend was tussen beide groepen (zie figuur 4). Deze deeltjes slaan voornamelijk neer door impactie in de bovenste luchtwegen en de doorsnede van deze luchtwegen is bij gezonde personen en astmapatiënten gelijk. De conclusie is dan ook dat verschillen tussen gezonde en zieke personen alleen bij de kleinere deeltjes te zien zijn.

Deze gegevens geven een duidelijke aanwijzing voor het feit dat de luchtwegen functioneren als een groep filters die stof uit de diepere gedeeltes, de alveoli, houden. Iedere afzonderlijke generatie van de luchtwegen kan beschouwd worden als een apart filter met eigen cut-off karakteristieken (Gonda, 1981). Dit filtermechanisme begint eigenlijk al in het menselijk strottehoofd. Svartengren *et al* (1992) dienden 3.6 µm indium-gelabelde Teflon[®] deeltjes toe aan een groep van 29 milde tot middelmatig ernstige astmapatiënten. Zij vonden dat de depositie in de mond en de keel sterk varieerde: de spreiding lag tussen 7 en 66%. In de meeste patiënten was de depositie minder dan 30% (gelijk aan gezonde personen), maar bij een minderheid was het ver boven de 30% (zie figuur 5). Later bleek overigens dat een

FIGUUR 5 DEPOSITIEVERDELING VAN DEELTJES VAN 3.6 μm IN DE KEELHOLTE VAN 16 ASTMATICI; NAAR SVARTENGREN et al, 1992.



afwijkende anatomie (de kleinere diameter van de luchtweg) de hoge depositie bij deze kleine groep veroorzaakte.

HET OMZEILEN VAN DE FILTERS IN DE BOVENSTE LUCHT- WEGEN DOOR DE AËROSOLFORMULERING

Het gevolg van een hoge depositie in de mond- en keelholte is een lage depositie in de diepere longen. Het moge duidelijk zijn dat het grootste probleem (voor een fabrikant) van inhalatiemedicatie ligt in het in de hand houden van de deeltjesgrootte. Deeltjes verkleinen lijkt een logische oplossing. Dit kan bereikt worden door bijvoorbeeld de druk in de canister van een MDI te verhogen. Morén (1978) verhoogde de druk van 374 tot 502 kPa, en verlaagde daardoor de depositie in de mond van 12.7 tot 8.3%. Dit effect was alleen aanwezig bij een kleine hoeveelheid uitgestoten deeltjes. Toename van de uitgestoten hoeveelheid tot meer gebruikelijke niveau deed de mond-depositie weer toenemen, ondanks de verhoogde druk. In latere experimenten werd gevonden dat een hoge-druk MDI 17.6% van de dosis afleverde naar longen en alveoli, vergeleken met 13.6% bij normale druk. Depositie in de keelholte nam met zo'n 4% af. De voordelen van een hoge-druk inhalator zijn minimaal, omdat de voordelen van de afname van de deeltjesgrootte teniet wordt gedaan door de hogere startsnellheid van de aërosol (zie eerder).

Een andere manier om de aflevering van farmaca met een MDI te bevorderen, is door de hoge startsnellheid van de druppel te verlagen, en het nog aanwezige vloe-

bare drijfgas te laten verdampen. Dit kan worden bereikt door het toepassen van spacers. Dolovic *et al* (1983) toonden aan dat de depositie in de keelholte terug ging van 71% van de uitgestoten hoeveelheid tot 4%, terwijl het depositiepatroon een veel sterker perifeer patroon te zien gaf. Newman *et al* (1984) vonden een verlaging van de depositie in de keelholte van 81 tot 17%, terwijl de depositie in de longen verhoogde van 8.7 naar 21%. In dit laatste geval werd 56% van de uitgestoten dosis teruggevonden in de spacer. Deze gegevens laten de werking van spacers zien: het grootste gedeelte van het farmacon zakt uit in de spacer, en is niet beschikbaar voor inhalatie. De lagere depositie in de keelholte toont aan dat in de spacer de grotere deeltjes worden weggevangen. Een spacer is op deze wijze dus een scheidingssysteem dat de bulk van de grotere deeltjes verwijdert, en voldoende verdampingstijd laat voor het oplosmiddel/drijfgas en vorming van de kleinere deeltjes. De druppels nemen daardoor af in grootte, en kunnen dus de luchtwegen verder en in grotere getale binnendringen. Een spacer kan beschouwd worden als een wegvanger voor grote deeltjes, en een voorraadvat voor kleinere.

Het scheidend vermogen van spacers hangt samen met hun constructie. Vidgren *et al* (1987) lieten zien dat de depositie in spacers van verschillende merken sterk kan verschillen. Een MDI met cromoglycaat liet een depositie in de keelholte zien van 81%, die met een Inhalet[®] spacer verlaagde naar 56%, en met een Inspirease[®] spacer zelfs naar 22%. De depositie in de longen lag tussen 16 en 22%. Men mag in het algemeen concluderen dat een spacer de karakteristieken van de depositie van een MDI-aërosol verbetert door de grote deeltjes te verwijderen; de mate van deze verwijdering hangt af van vele (nog onbekende) factoren.

DOELGERICHT INHALEREN

De bovenstaande gegevens geven aan dat de formulering van een aërosol het effect ervan kan en zal beïnvloeden. Het veranderen van de deeltjesgrootte is een vaak gekozen optie, die ook leidt tot het veranderen van het depositiepatroon. De beste benadering is eigenlijk om de beste balans te verkrijgen tussen het gebied van de aandoening of ziekte, en het depositiepatroon. Daarom is ook een grondige kennis van de verspreiding van het aangedane weefsel absoluut onontbeerlijk. Wij zullen in de volgende alinea's eerst aandacht schenken aan de gebieden waar de doelen liggen voor bronchusverwijders, en later voor de therapeutisch gebruikte steroïden.

DOELGEBIED VOOR BRONCHUSVERWIJDERS

Het beste gebied voor bronchodilatatie lijkt te zijn waar zowel de β -receptoren als de gladde spieren het meest voorkomen. Ebina *et al* (1990) toonden aan dat bij gezonde personen het gladde spierweefsel naar de periferie toe dunner wordt, maar dit gaat minder snel dan de afname van de straal van de luchtweg. Zij concludeerden dan ook dat in gezonde longen de perifere bronchi relatief veel glad spierweefsel bevatten. Hossain (1973) vond dezelfde afname bij gezonde personen, maar astmapatiënten vertonen een veel minder sterke afname van het spierweefsel: bij patiënten is er perifeer meer spierweefsel.

Later kon men aantonen dat er twee types astmapatiënten bestaan. Type 1 heeft alleen spierhypertrofie in de bovenste luchtwegen, terwijl type 2 dit heeft in alle, dus ook de lagere, luchtwegen (zie tabel 1). Type 2 astmatici zouden dus baat hebben bij een meer diffuse depositie die ook de bronchi en bronchioli omvat, terwijl bij type 1 patiënten bij een optimaal depositiepatroon meer de nadruk op de bovenste luchtwegen ligt.

TABEL 1 DIKTE (IN μm) VAN DE SPIERLAAG IN BRONCHI EN BRONCHIOLI VAN GEZONDE PERSONEN EN DIVERSE PATIENTGROEPEN (NAAR EBINA *et al*, 1993). TYPE 1/2 VERWIJST NAAR HET TYPE ASTMAPATIËNTEN (ZIE TEKST).

GROEP	BRONCHI	BRONCHIOLI
	$2 < r > 3 \text{ mm}$	$0.3 < r > 0.4 \text{ mm}$
CONTROLES	12.4	5.6
TYPE 1	64.6	5.6
TYPE 2	32.8	11.5
EMFYSEEM	26.8	6.6

De verdeling van de β -receptoren werd het eerst in dieren bestudeerd. In de longen van de fret zijn β -receptoren gelocaliseerd vlakbij het gladde spierweefsel, maar hun aantal is verlaagd in de lagere luchtwegen. In de alveoli werd weer een hoger aantal receptoren gevonden (Barnes *et al*, 1982). Deze studie werd later uitgebreid naar ook α - en cholinerge receptoren (Barnes *et al*, 1983). Ruwweg kan men zeggen dat er naar de periferie toe een toename is van zowel α - als β -receptoren, en een afname van de cholinerge receptoren.

DOELGEBIED VAN STEROÏDEN

Optimale depositie van een aërosol met een steroïd in de luchtwegen betekent dus depositie op de plek van de inflammatie. Astma is naar men aanneemt een inflammatie met eosinofiele influx. Faul *et al* (1997) bemonsterden zowel de bovenste als onderste luchtwegen van vijf patiënten die binnen één uur na uitbreken van

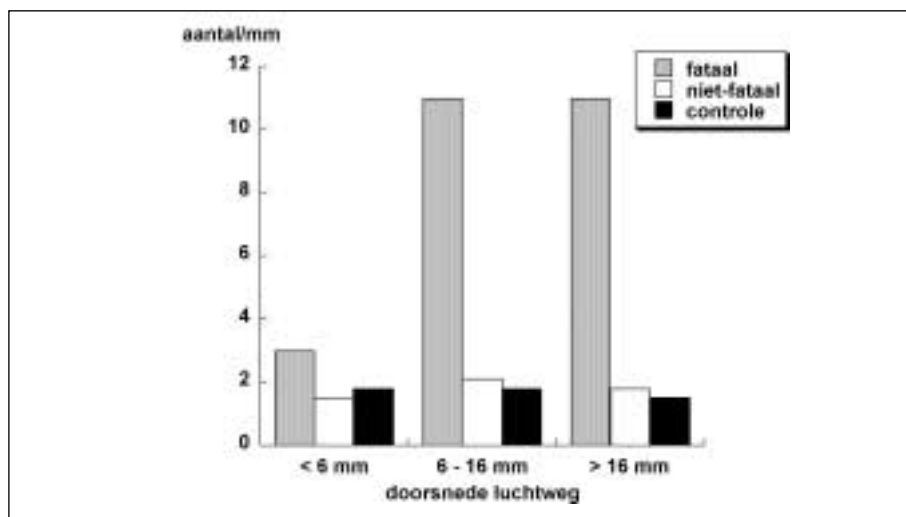
TABEL 2 AANTALLEN CELLEN (IN 10^4 PER mm^3) GEVONDEN IN DE BOVENSTE EN ONDERSTE LUCHTWEGEN BIJ PATIENTEN (NAAR FAUL *et al*, 1997).

CELTYPE	BOVENSTE	ONDERSTE
		LUCHTWEGEN
T-CELLEN	10.9	7.7
MACROFAGEN	9.7	3.4
EOSINOFIELEN	1.7	0.3
ACTIEVE EOSINOFIELEN	1.14	0.3

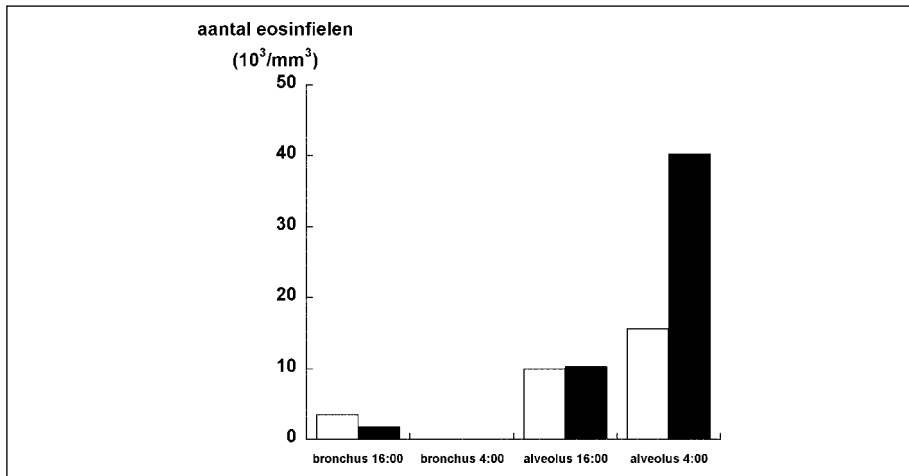
een aanval overleden. In tabel 2 staan de resultaten: de bovenste luchtwegen laten een sterk verhoogd cellulair infiltraat zien, hetgeen kan wijzen op een centraal gelocaliseerde ontsteking in deze typische gevallen.

Hamid *et al* (1997) verkregen longweefsel van astmapatiënten die een operatie ondergingen voor longkanker, en vergeleken deze monsters met die van niet-astmatische kankerpatiënten. De luchtwegen werden onderverdeeld in een groep < 2 en > 2 mm. Alle astmaluchtwegen vertoonden een toename in cellulair infiltraat, maar niet voor macrofagen en neutrofielen. Mestcellen kwamen meer voor in de bovenste luchtwegen. In de bovenste luchtwegen van astmatici was het aantal eosinofielen hoger in de buitenste laag dan in de binnenlaag van de luchtwegen. De binnenlaag bevatte het grootste aantal actieve eosinofielen. Een vergelijking van de bovenste en onderste luchtwegen binnen de patiëntengroep bracht een kleine verhoging aan het licht van geactiveerde (maar niet van totaal) eosinofielen in de onderste luchtwegen. Carroll *et al* (1997) deelden de luchtwegen in in drie groepen: met een doorsnede < 6 mm, 6-16 mm en >16 mm (respectievelijk membraneuze, kleine en grote kraakbeenbevattende vaten). Zowel eosinofielen als lymfocyten werden geteld in monsters van patiënten die gestorven waren als gevolg van hun astma, mensen die astmapatiënt waren maar gestorven waren ten gevolge van andere oorzaken, en in controlepatiënten. In de hogere luchtwegen van de 'fatale' astmapatiënten kwamen aanzienlijk meer eosinofielen voor, bij de 'gewone' astmapatiënten was er een klein verschil in verdeling tussen hogere en lagere luchtwegen (zie figuur 6).

FIGUUR 6 VERDELING VAN EOSINOFIELEN IN DE MUCOSA VAN DE LUCHTWEGEN (AANTAL IN 10^3 PER mm^3 BASAALMEMBRAAN) ALS FUNCTIE VAN LUCHTWEGDIAMETER IN DODELIJK AFLOPENDE EXACERBATIES, NIET-DODELIJKE EXACERBATIES EN CONTROLEPATIËNTEN; NAAR CARROLL *et al*, 1997.



FIGUUR 7 VERANDERING IN EOSINOFIELENAANTAL ($10^3/\text{mm}^3$) GEDURENDE EEN 24-UURS CYCLUS BIJ NACHTELIJKE (WITTE KOLOM) EN NIET-NACHTELIJKE ASTMATICI (ZWARTE KOLOM); NAAR KRAFT *et al*, 1996.



Kraft *et al* (1996) onderzochten alveolair weefsel en vierde/vijfde generatie weefsel van nachtelijke en niet-nachtelijke astmatici aan de hand van biopten en vond een hoger aantal eosinofielen in de alveoli bij beide groepen (zie figuur 7). Bovendien steeg dit aantal ook nog eens bij de nachtelijke astmatici meer gedurende de nacht, waarbij hun longfunctie sterk achteruit ging - 'nachtelijke' astmatici zijn astmapatiënten die 's nachts verslechteren.

De hierboven gepresenteerde data geven nog niet veel inzicht in de doelgebieden voor behandeling met steroïden. Sommige resultaten wijzen op een centraal georiënteerd patroon, terwijl andere daarentegen weer naar meer perifeer gelegen aangrijppingspunten wijzen. Verder onderzoek is zeker nodig.

EXPERIMENTEEL WERK MET GERICHTE AËROSOLEN

Men kan trachten om de doelgebieden voor aërosolen anatomisch of histologisch vast te stellen, maar men kan ook een wat meer pragmatische weg bewandelen. Door het veranderen van de deeltjesgrootte, kan men het depositiepatroon wijzigen en het beste patroon (oftewel de beste formulering) verradt zichzelf gewoon door de beste therapeutische index te laten zien. Het grote voordeel is nu gelegen in het feit dat men de luchtwegen niet meer in detail anatomisch en histologisch hoeft te onderzoeken, en problemen met de verhouding tussen de farmacodynamiek en de anatomie/histologie worden omzeild.

Diverse onderzoekers hebben bronchusverwijders proberen te sturen naar specifieke gebieden. In het licht van dit overzichtsverhaal geven we hier een opsomming van resultaten van experimenten die de relatie tussen werking en deeltjesgrootte proberen te leggen.

TABEL 3 OPSOMMING VAN DE RELATIE TUSSEN DEELTJESGROOTTE EN WERKING VAN DIVERSE BRONCHUSVERWIJDENDE AEROSOLEN (DIVERSE BRONNEN).

MMAD: DE MASSA MEDIANE AERODYNAMISCHE DIAMETER IS DE DIAMETER WAARBIJ 50% VAN DE MASSA WORDT GEVORMD DOOR DEELTJES GROTER RESP. KLEINER DAN VOORNOEMDE DIAMETER. EEN AERODYNAMISCHE DIAMETER IS DE DIAMETER VAN EEN SFERISCH DEELTJE MET DICHTHEID 1 MET EEN GELIJKE TERMINALE VALSNELHEID ALS HET TESTDEELTJE.

MMAD VAN AEROSOL (μm)			STERKSTE AEROSOL	REFERENTIE
1.5	3.3		3.3	RUFFIN et al (1981)
5.6	9.1	13.6	5.6	REES et al (1982)
1.8	4.6	10.3	GEEN VERSCHILLEN	CLAY et al (1986)
1.4	5.5		GEEN VERSCHIL	CLAY EN CLARKE (1987)
3.3	7.7	IPRATROPIUM	GEEN VERSCHIL	MITCHELL et al (1987)
3.3	7.7	SALBUTAMOL	3.3	MITCHELL et al (1987)
2.5	5.0		2.5	PATEL et al (1990)
1.5	4.8		GEEN VERSCHIL	HULTQUIST et al (1992)

De gegevens over de relatie tussen deeltjesgrootte en klinisch effect zijn moeilijk te interpreteren. Sommige experimenten wekken de suggestie dat deeltjes eenvoudigweg kleiner moeten zijn dan $5 \mu\text{m}$ en dat de werkelijke grootteverdeling beneden de $5 \mu\text{m}$ er niet toe doet. Andere groepen echter laten wel degelijk verschil zien in bronchodilatatie in het deeltjesgroottegebied $\leq 5 \mu\text{m}$. Deze tegenstellingen kunnen makkelijk hun oorzaak vinden in de experimentele opzet van de studies: het ontwerp van de studies maar ook de experimentele condities waren sterk verschillend, terwijl bovendien de toegediende dosis en de deeltjesgrootte niet goed in de hand werden gehouden.

RICHTEN MET MONODISPERSE AEROSOLEN VAN BRONCHUS VERWIJDERS

Wij hebben zelf experimenten uitgevoerd met monodisperse aerosolen, waarbij de deeltjesgrootte strak in de hand werd gehouden, evenals de toegediende dosis en de ademhaling (Zanen en Lammers, 1994). Monodisperse aerosolen vertonen geen overlappende deeltjesgrootteverdelingen, en met behulp van deze aerosolen kan men de effecten van grootteverandering beter inschatten.

In het eerste experiment inhaleerden 8 stabiele, milde astmapatiënten een monodispers salbutamol aerosol van resp 1.5, 2.8 en $5 \mu\text{m}$, en een placebo. Zij ontvingen een cumulatieve doses van 5, 10, 20 en $40 \mu\text{g}$ salbutamol. De resulterende dose-response curves toonden een duidelijk verschil tussen placebo en alle verschillende salbutamol aerosolen. Wat betreft de FEV_1 en de $\text{MEF}_{75/50/25}$, had het aerosol met $2.8 \mu\text{m}$ deeltjes een behoorlijk sterker effect dan het $5 \mu\text{m}$ aerosol.

Het aerosol met de $1.5 \mu\text{m}$ deeltjes liet een significant lagere verbetering van de

peakflow zien dan het 2.8 µm aërosol [de peakflow, FEV₁ en de MEF_{75/50/25} zijn alle longfunctie parameters. De peakflow wordt voornamelijk beïnvloed door de doorsnede van de bovenste luchtwegen, terwijl de FEV₁ en de MEF_{75/50/25} de steeds kleinere luchtwegen in kaart brengen. Door achtereenvolgens de peakflow, FEV₁ en de MEF_{75/50/25} 'reist' men van centraal naar perifeer door de luchtwegen]. Men kan deze data zó interpreteren dat de 5 µm deeltjes onvoldoende de longen binnentreden en daarmee niet effectief kunnen zijn en de 1.5 µm deeltjes te ver doorschieten en het doelgebied missen.

De algemene conclusie was dat de deeltjesgrootte van keuze voor een aërosol met een β-mimeticum omstreeks de 2.8 µm zou moeten zijn. Deze experimenten zijn door ons herhaald voor ipratropiumbromide bij milde astma en met een salbutamol/ipratropiumbromide combinatie bij ernstig astma (Zanen *et al*, 1995/6). Deze experimenten gaven gelijklopende uitkomsten: het 2.8 µm aërosol gaf de sterkste luchtwegverwijding. Dit was niet verwacht omdat de klassieke theorieën uitgaan van een centrale verdeling van de anticholinerge receptoren, waarbij dan een centraal depositiepatroon zou passen. Dergelijke patronen worden geforceerd door het inhaleren van grote deeltjes (5 µm). Een mogelijke verklaring voor deze ogenschijnlijke discrepantie is dat het effect van een luchtwegverwijderaar de som is van een goed gericht aërosol en goede dosering. Stel dat een perfect depositiepatroon gepaard gaat met een lage dosering, dan zal de luchtwegverwijding toch te verwaarlozen zijn. Het depositiepatroon voor een 5 µm ipratropiumbromide aërosol kan het optimale zijn, maar de wegvang van druppels in de hogere luchtwegen zal sterk zijn. Deze combinatie zal leiden tot lage doseringen ter plaatse en dus geringe luchtwegverwijdingen. Het 2.8 µm patroon zou 'te perifeer' kunnen zijn, maar de geringe wegvang compenseert via de hogere dosering de minder optimale match (zie figuur 8).

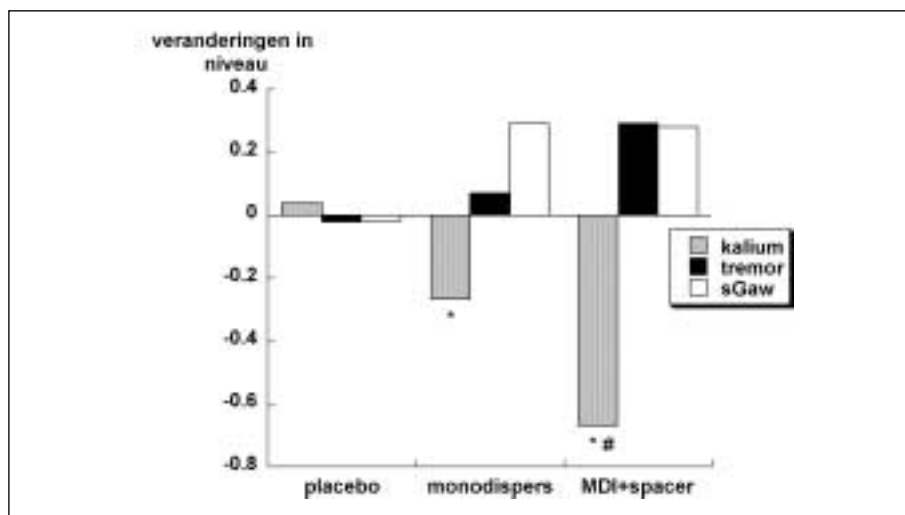
TABEL 4 GEMIDDELDE LONGFUNCTIEVERBETERING (IN % VAN DE VOORSPELDE WAARDE) NA TOEDIENING VAN EEN PLACEBO EN TWEE VERSCHILLENDE AEROSOLEN MET IPRATROPIUM (NAAR ZANEN *et al*, 1998). DE EENHEID VAN PEAKFLOW EN MEF_{75/50/25}: l/s; FEV₁: l; sGaw: kPa/l*s

LONGFUNCTIE PARAMETER	PLACEBO		VERBETERING (± SD)	
			40 µg UIT MDI + SPACER	8 µg MONODISPERS
sGaw	10.4	(19)	35.7 (26.8)	29.3 (19.6)
FVC	1.1	(7.7)	10.7 (7.9)	9.1 (10.7)
FEV ₁	0.3	(5.6)	7.2 (5.5)	8.4 (5.1)
PEAKFLOW	-3.9	(11.2)	7.2 (6.9)	8.9 (10.3)
MEF ₇₅	0	(4.7)	9.8 (7.8)	10.1 (12.7)
MEF ₅₀	0.1	(3.8)	6.7 (10.9)	7.1 (6.9)
MEF ₂₅	-0.8	(3.9)	4.1 (9.1)	9.8 (7.8)

Het voordeel van een optimaal gestuurde aërosol wordt duidelijk als men de resultaten vergelijkt met die van een normaal MDI. Tien stabiele astmatische ambulante patiënten, met een gemiddelde FEV₁ van 58.1% van de voorspelde waarde, inhaleerden hetzij een placebo aërosol, hetzij 8 µg van een 2.8 µm monodisperse ipratropiumbromide aërosol, hetzij 40 µg vanuit een MDI met spacer; deze inname werd gevolgd met een longfunctiemeting. Wij konden aantonen dat de monodisperse aërosol van 8 µg een gelijk verbetering van de longfunctie had dan de hoger gedoseerde MDI (zie tabel 4).

Men kan dus concluderen dat ongeveer 80% van de toegediende dosis uit een MDI niet bijdraagt aan het effect, en weggelaten kan worden zonder verlies van effectiviteit. Deze 'overdosering' is echter niet farmacologisch inert. Om de rol van deze 'overdosering' te zien, vergeleken wij de bijwerkingen van 160 µg fenoterol in een monodisperse 2.8 µm aërosol, tegen een 800 µg dosis vanuit een standaard MDI met spacer. Twaalf gezonde vrijwilligers (8 vrouwen en 4 mannen) namen deel aan dit onderzoek en inhaleerden in gerandomiseerde volgorde de drie toedieningen: placebo, monodisperse aërosol en de MDI-aërosol. Vóór en 15 minuten na toediening werden serumkalium, vingertremor, bloeddruk, hartslag en de specifieke luchtwegweerstand gemeten. Kaliumspiegels namen met 0.27 mM af na de monodisperse aërosol, maar werden na de MDI met 0.67 mM verlaagd (p=0.001). Na de monodisperse aërosol nam de vingertremor minder sterk toe: 0.07 eenheden tegenover 0.29 eenheden (p=0.029) na de MDI. De veranderingen in de cardiovasculaire

FIGUUR 8 VERANDERINGEN IN KALIUM SERUMSPIEGELS (mM), TREMOR RESPONS (mV) EN LUCHTWEGWEERSTAND (sGaw: kPa/l*s) NA EEN PLACEBO, 160 µg FENOTEROL ALS 2.8 µm MONODISPERS AEROSOL OF 800 µg FENOTEROL VANUIT EEN MDI + SPACER; * EN # GEVEN SIGNIFICANTE VERSCHILLEN AAN MET RESP PLACEBO EN MONODISPERS; NAAR ZANEN EN LAMMERS, 1999.



parameters waren niet significant verschillend van de placebo (Zanen en Lammers, 1999). Deze waarnemingen zijn weergegeven in figuur 8.

De conclusie uit deze experimenten is overduidelijk: de huidige MDI (of DPI: droogpoeder inhalatoren) formuleringen zijn tamelijk grof en veroorzaken een suboptimaal effect van de geïnhaleerde farmaca. Het overgrote gedeelte van de uitgestote dosis draagt niet bij aan het gewenste effect, maar levert een behoorlijke bijdrage aan het ontstaan van bijwerkingen. Herformulieren van deze aërosolen kan de therapeutische index verbeteren; dit wordt nu meer dan eens bereikt door het herontwerpen van het farmaconmolecuul.

RICHTEN MET AËROSOLEN VAN STEROÏDEN

Het meten en vergelijken van de werking (en bijwerkingen) van geïnhaleerde corticosteroiden is erg moeilijk, omdat hun volle effect langzaam ontwikkelt, soms pas na weken of zelfs maanden, terwijl deze ook nog eens sterk variabel is. De overgang van de aloude chloorfluorkoolwaterstoffen (CFC's) naar de nieuwere hydrofluoralkanen bevattende drijfgassen (HFA's) hadden een sterke invloed op de formulering van sommige corticosteroiden. De gegevens die uit de onderzoeken met deze nieuwe formuleringen naar buiten komen kunnen aantonen hoe de best gerichte aërosol voor een steroid eruit zou moeten zien. Een beclomethason (als beclomethason dipropionaat: BDP) MDI-formulering gebaseerd op HFA blijkt een oplosingsaërosol te zijn, in tegenstelling tot de CFC-suspensie aërosol. De nieuwe HFA-aërosol bevat wat ethanol, dat BDP oplost, terwijl BDP ook in de HFA oplost. Dit heeft, zoals mag worden verwacht, een sterke invloed op de deeltjesgrootte: na verdamping van het opgeloste drijfgas/oplosmiddel blijft het in lage concentratie opgeloste BDP achter als veel kleinere deeltjes dan de in CFC gesuspendeerde kristallen, die grotere complexen vormen. Het grootste gedeelte van de HFA-aërosol bestaat uit deeltjes van 1.1-2.1 μm , vergeleken met 3.3-4.7 μm voor de CFC-MDI (June, 1997).

Leach *et al* (1998) labelden een CFC en een HFA MDI-aërosol met beclomethason en vonden dat van de HFA-MDI 55-60% werd afgeleverd in de longen, tegen 29-33% in de keelholte; de CFC-MDI leverde echter 4-7% af in de longen tegenover 90% in de keelholte. Anders gezegd, het HFA aërosol leverde 8 keer meer af in de lagere luchtwegen dan een suspensie aërosol deed. De verschuiving in MMAD moet wel tot een hogere depositie in de alveoli leiden, met een hogere totaal longdepositie.

Men mag verwachten dat opname vanuit het alveolaire gebied zeer efficiënt is. Seal en Harrison (1998) toonden aan dat de oppervlakte onder de curve (AUC) voor beclomethason (in de vorm van BOH) na toediening van 200 μg in de HFA-formulering even hoog is als 400 μg vanuit de CFC-formulering. In de lijn van een verwachte snelle opname was de C_{max} hoger bij een lagere t_{max} . Mede op grond van deze data is besloten de dosering van HFA-BDP te halveren: 200 μg versus 400 μg (toediening in een 1:1 verhouding zou leiden tot een hogere systemische belasting met mogelijk sterkere nevenwerkingen). Een samenvatting van hun gegevens zijn weergegeven in tabel 5.

TABEL 5 SAMENVATTING VAN DE FARMACOKINETISCHE PARAMETERS NA TOEDIENING VAN BECLOMETHASON (ALS PROPIONAAT) VANUIT EEN CFC- OF EEN HFA-MDI (NAAR SEAL EN HARRISON, 1998).

	200 µg BDP-HFA	400 µg BDP-HFA	400 µg BDP-CFC
C _{MAX} (pg/ml)	590	1191	410
t _{MAX} (h)	3	3	4
AUC (h*pg/ml)	2339	4962	2092

Vergelijking van de therapeutische effectiviteit van de HFA- met de CFC-formulering toonde telkens weer aan dat beide formuleringen als gelijkwaardig beschouwd kunnen worden (Davies *et al*, 1998). Een andere studie toonde bovendien aan dat de bijwerkingen van de HFA-formulering op z'n minst gelijk zo niet licht minder waren (Thompson *et al*, 1998).

Een verleidelijke conclusie is dat de toename in depositie niet tot een even grote toename in effectiviteit leidt. Een 400 µg HFA-MDI brengt acht keer zoveel beclomethason in de longen vergeleken met een CFC-MDI, en de gehalveerde 200 µg formuleringen dus viermaal zoveel. Anders gezegd: vier keer zoveel farmacon in de longen, maar uiteindelijk eenzelfde effect. Het lijkt alsof men vier keer zoveel farmacon nodig heeft vanuit de HFA-formulering om uiteindelijk eenzelfde klinische effectiviteit te bereiken. Met andere woorden, deze 1.1 µm formulering lijkt minder krachtig. Men zou kunnen claimen dat 1.1 µm niet de optimale formulering is.

Wanneer wij kijken naar de toekomst van pulmonaire therapie, dan lijkt het duidelijk dat veel verwacht kan worden van een herformulering van de huidige toedieningsvormen. De huidige deeltjesgrootteverdeling is suboptimaal, een weg die leidt tot een graad van inefficiviteit die voor orale toedieningen niet geaccepteerd zou worden: een tablet dat leidt tot een biologische beschikbaarheid van 10% zal nauwelijks geaccepteerd worden. Het antwoord zou mogelijk kunnen liggen in een betere beheersing van de deeltjesgrootteverdeling.

STUREN NAAR SYSTEMISCHE AANDOENINGEN

Zoals al eerder is benadrukt, biedt het alveolaire gebied een unieke toegangspoort naar de systemische circulatie. De alveolaire membraan is uiterst dun, en verslaat in dit opzicht bijna alle andere membranen in het menselijk lichaam. Aflevering via de longen lijkt interessant omdat de alveolaire membranen geen echte barrière voor opname vormen en er geen first-pass effect van naam aanwezig is. Enkele van de stoffen die voor deze toedieningsroute in de belangstelling staan zijn insuline en morfine. Beide stoffen worden vooral parenteraal toegediend, omdat andere routes (zoals nasaal) meestal geen goed alternatief zijn. Er zijn meer stoffen via deze route toegediend (of zitten in de pijplijn om getest te worden), maar gegevens zijn tot nog toe schaars.

GEÏNHALEERD INSULINE

Insuline werd door diverse onderzoekers getest in pulmonale inhalatie experimenten. Zo lieten Laube *et al* (1993) 8 niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus patiënten insuline inhaleren via een nebulisator (met een aërosolgrootte van $\approx 1.1 \mu\text{m}$) in een dosering van 0.93 tot 1.1 U/kg: de glucosespiegel daalde van ≈ 12.6 tot ≈ 5.5 mM (de maximale daling was $\approx 55\%$). De maximale afname werd bereikt na 150 minuten. De effectiviteit van geïnhaleerd insuline is later door anderen in vergelijkbare experimenten bevestigd.

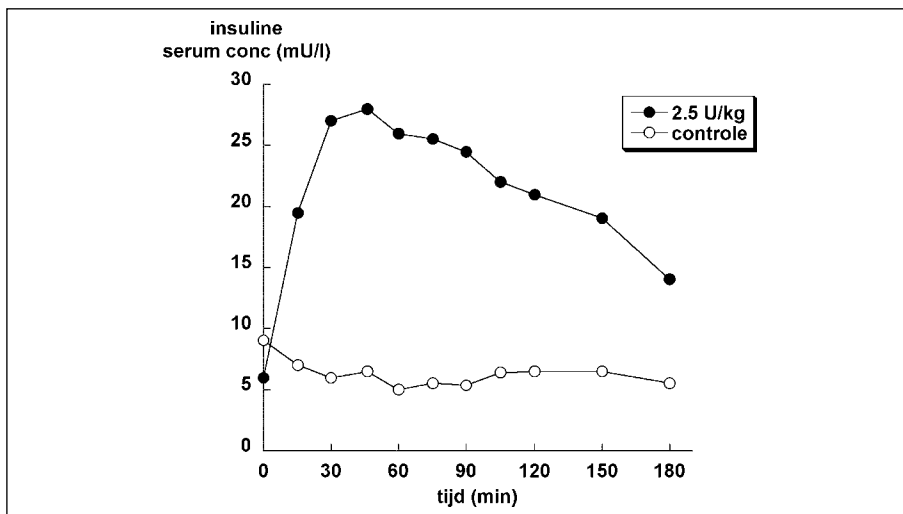
TABEL 6 EFFECT VAN GEÏNHALEERD INSULINE OP DE GLUCOSESPIEGELS
(NAAR LAUBE *et al*, 1993).

PERSOON	PIEK INSULINE (pM)	BASISLIJN GLUCOSE (mM)	LAAGSTE NIVEAU (mM)	TIJD TOT DE LAAGSTE CONC (min)
1	588	10.6	6.1	150
2	198	16.6	4.8	160
3	204	12.1	5.7	200
4	246	9.3	4.3	140
5	114	13.9	5.5	120
6	564	13.3	6.8	150

In vervollexperimenten werd de biologische beschikbaarheid van geïnhaleerd insuline (als droog poeder) vastgesteld. Twaalf gezonde vrijwilligers inhaleerden 100 U insuline, en ontvingen bovendien ter vergelijking 10 U s.c. en 5 U i.v. De beschikbaarheid van het geïnhaleerd insuline bleek erg laag: absoluut bleek de beschikbaarheid $5.6 \pm 2.8\%$, en relatief (in vergelijking tot s.c.) $7.8 \pm 3.5\%$. De t_{max} voor insuline na inhalatie viel 52 minuten vroeger dan voor de s.c. toediening (Heinemann *et al*, 1997). Deze lage beschikbaarheid is natuurlijk ten dele het gevolg van de lage effectiviteit van de inhaler: als we aannemen dat de longdepositie van insuline 8% is van de toegediende dosis, dan loopt de biologische beschikbaarheid naar de 100%. Echter, met een gelabelde insuline nebulisator werd een depositie in de longen aangetoond van $18.9 \pm 5.3\%$ van de toegediende dosis, terwijl de biologische beschikbaarheid wat lager was: $14.7 \pm 5.8\%$. Dit gegeven wijst op een gedeeltelijk niet-absorberen van de insuline in de longen, mogelijk veroorzaakt door wegvangen in de bovenste luchtwegen of plaatselijk niet opgenomen worden (Laube *et al*, 1998). Bereikte serum insulineconcentraties na inhalatie zijn weergegeven in figuur 10.

Het bleek dat niet alleen de formulering van een farmacon toegediend per aërosol belangrijk blijkt te zijn, maar mogelijk ook de coördinatie, of de manier van inhalatie. Dit werd bevestigd door Farr *et al* (1998): een diepe inhalatie met een volume van 4.1 liter leidt tot een snelle toename in de insuline plasmaspiegels (de t_{max} is 7 ± 6 min)

FIGUUR 10 SERUM INSULINESPIEGELS NA INTRAPULMONAIRE TOEDIENING; NAAR LAUBE et al, 1998.

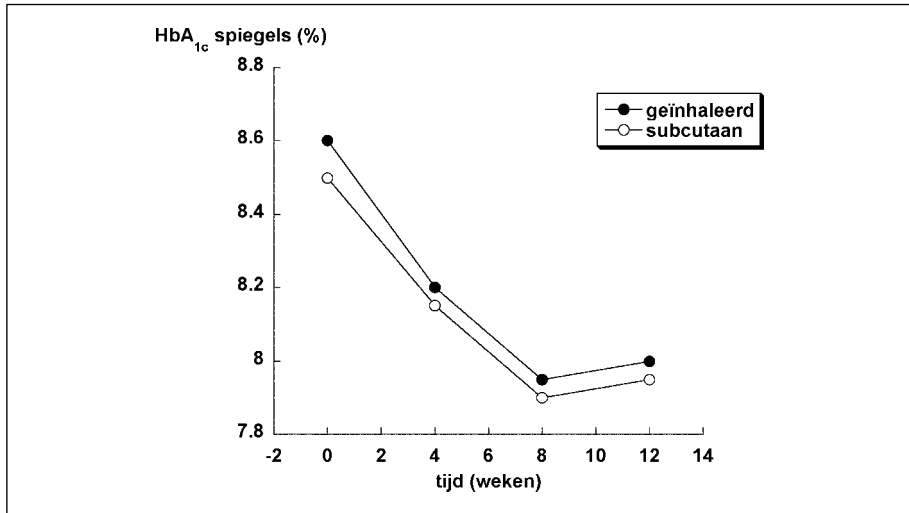


en hoge C_{max} waarden (van 30 ± 11 U/l). Wanneer er slechts matig werd ingeademd, met een inhalatievolume van 2.2 liter, was het plasmaprofiel gelijk aan dat na een s.c. toediening. De glucosespiegels volgden de insulinespiegels (in spiegelbeeld): een snelle afname na diepe inhalatie en een langzamer afname na een lichte inademing. Deze bovenstaande resultaten kunnen verklaard worden door aan te nemen dat insuline effectief vanuit het alveolaire gebied wordt opgenomen, en met wisselende effectiviteit vanuit de centrale luchtwegen. Dit geeft weer eens aan hoe belangrijk het is om de karakteristieken van een aërosol goed in de hand te houden, en de coördinatie tussen inademing en afdrucken van de aërosol goed af te stemmen.

Men mag aannemen dat insuline goed opneembaar is vanuit het alveolaire gebied, met dientengevolge ook een snelle toename van de bloedspiegels en dito afname van de glucosespiegel. Heinemann *et al* (2000) gebruikten een glucose-clamptechniek om de effecten van het geïnhaleerde insuline op de afname van de glucosespiegel te onderzoeken. Zij vergeleken de glucose infusiesnelheid na toedienen van insuline i.v., s.c. (Actrapid®) en inhalatie. De conclusies waren dat de werking na inhalatie het midden houdt tussen s.c. en i.v. Het is iets sneller dan s.c.: de piekwaarde van geïnhaleerd insuline ligt in de buurt van i.v., terwijl de duur van werking eerder lijkt op s.c. Samenvattend: de effecten van geïnhaleerd insuline kan vergeleken worden met een snelwerkende Actrapid® met gelijke duur. Deze resultaten werden door anderen bevestigd.

Het is bekend dat de meeste patiënten combinaties van snel en langzaam werkend insuline gebruiken, en het mag duidelijk zijn dat insuline na inhalatie zal of moet worden gecombineerd met andere insuline preparaten om adequate therapie te bereiken. Vergelijking van geïnhaleerd insuline (gecombineerd met ultralente)

FIGUUR 11 HbA_{1c} SPIEGELS IN INSULINE-AFHANKELIJKE DIABETES MELLITUS PATIENTEN GEDURENDE EEN PERIODE VAN 12 WEKEN; NAAR SKYLER *et al*, 2001.



met s.c. insuline (2-3 keer daags), ook gecombineerd met ultralente, toonde aan dat de HbA_{1c}-spiegels gemeten over een periode van 12-weeken vergelijkbaar bleef; zie figuur 11. Geïnhaleerd insuline leidt niet tot een betere therapie in die zin dat de beheersing van de diabetes beter is, maar het is een eenvoudiger toe te dienen therapie (Skyper *et al*, 2001).

GEÏNHALEERD MORFINE

Voor morfine begonnen pas recent wat gegevens beschikbaar te komen. Ward *et al* (1997) gebruikten het AERx systeem (met een MMAD van $\approx 2.8 \mu\text{m}$) en vergeleken de farmacokinetiek met een standaard i.v. infuus. Zij toonden aan dat de biobeschikbaarheid van morfine vanuit een aërosol gelijk was aan die van de i.v. toediening, met een vergelijkbaar plasmaprofiel. Deze gegevens wijzen op een snelle en complete opname van morfine vanuit de longen. Het lijkt dan ook redelijk te veronderstellen dat morfine bij pijnbestrijding via inhalatie even goed blijkt te voldoen als na i.v.

Eerdere experimenten door Chrubasik *et al* (1988) laten echter wisselende en inferieure pijnbestrijding zien na toediening per aërosol, maar dit kan te wijten zijn aan een minder goed bewaakte aërosolering. Er was een nebulisator geplaatst tussen de tracheaalbuis en de beademingsmachine. In een eerder experiment van dezelfde groep was de nebulisator op de standaard manier toegepast en was het effect van morfine via aërosol even goed als na i.v. toediening (Chrubasik *et al*, 1987). Dit is een additioneel bewijs voor de stelling dat effectiviteit van inhalatietherapie sterk afhangt van de effectiviteit om de aërosol op de juiste plaats te krijgen.

NIEUWERE BENADERINGEN

POREUZE DEELTJES

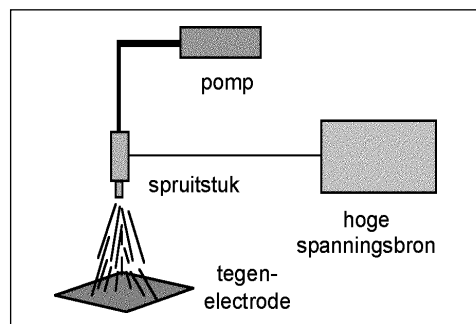
Zoals eerder beschreven, kan de opname van geïnhaleerde farmaca snel kan zijn, maar dat biobeschikbaarheid laag is. Dit laatste wordt veroorzaakt door problemen met de verdeling (spreiding) van de deeltjesgrootte, terwijl snelle opname kan worden beïnvloed door lage oplosnelheid (van de kleine deeltjes).

Recent verschenen enige publicaties over poreuze deeltjes: deze deeltjes hebben een lagere dichtheid, te danken aan hun poreuze structuur, terwijl zij in werkelijkheid relatief groot zijn. Deze lage dichtheid compenseert in weze voor de grootte, omdat de aerodynamische diameter van deze poreuze deeltjes daardoor gelijk is aan die van kleinere vaste deeltjes. Het depositiepatroon van poreuze deeltjes van 9 μm in de longen lijkt daardoor sterk op het verdelingspatroon van vaste deeltjes van 3 μm . De grotere, poreuze deeltjes kunnen daarom gestuurd worden naar hetzelfde gebied als de kleinere vaste deeltjes. Een aardige eigenschap van de grotere deeltjes met lage dichtheid is dat zij gemakkelijker te hanteren zijn: zij agglomereren niet zo gemakkelijk als gemicroniseerde deeltjes, en zij stromen beter. Dit betekent een voordeel bij droogpoeder inhalatoren, omdat er een betere scheiding is van deeltjes en dragers en het zelfs zou kunnen dat er geen dragers meer nodig zijn. De biologische beschikbaarheid vanuit deze poreuze formuleringen neemt sterk toe. In dierexperimenten met insuline gaf een conventioneel droog poeder een beschikbaarheid van 12%, tegen de poreuze formulering 87% (Edwards *et al*, 1998).

Andere experimenten gaven aan dat de duur van werking na gebruik van deze deeltjes toenam: carbachol-gechallenge (dus kunstmatig astmatische) cavia's ontvingen salbutamol in gewone en poreuze deeltjes. Over een periode van 36 uur werd de luchtwegweerstand gemeten als respons op de challenges. Salbutamol in vaste deeltjes beschermde tot 5 uur, tegen salbutamol in de poreuze deeltjes voor meer dan 16 uren (Ben-Jebria *et al*, 1999). Als verklaring werd gegeven de lagere fagocytose van de grote deeltjes door macrofagen, leidend tot een vertraagde eliminatie van de deeltjes uit de luchtwegen.

NIEUWE VERNEVELINGSTECHNIKEN

Een mogelijk nieuwe manier om beter gedefiniëerde aerosolen te bereiden is electrohydrodynamische atomisering (EHDA) (o.a. Cloupeau en Prunet-Foch, 1994). De energiebron voor EHDA is een elektrisch veld (zie figuur 12).



FIGUUR 12 SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN EEN EHDA OPZET; NAAR IJSEBAERT *et al*, 2001.



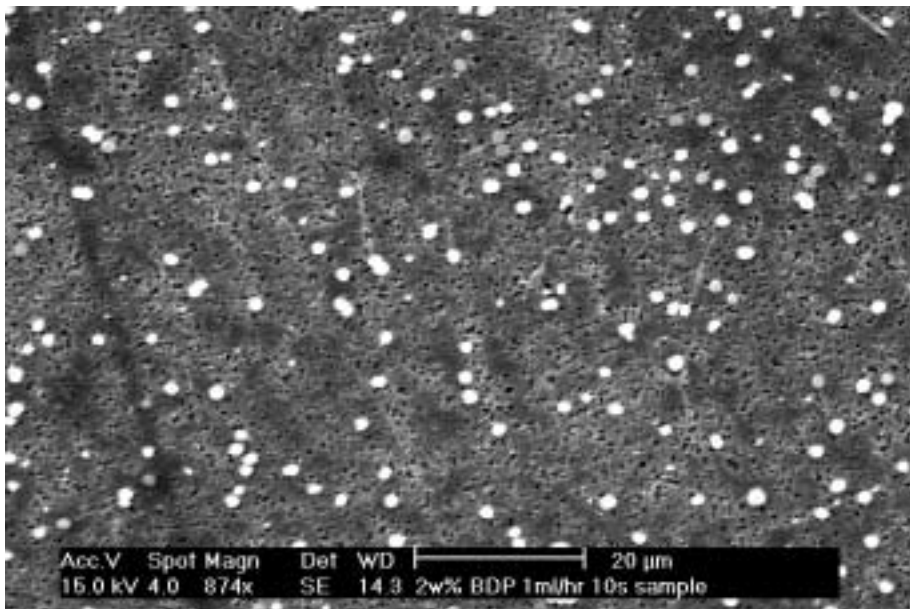
FIGUUR 13 FOTO VAN EEN SPRUITSTUK VAN EEN EHDA OPSTELLING; NAAR IJSEBAERT *et al*, 2001.

Een vloeistof wordt door een spuitstuk geblazen. Tussen het spuitstuk en een tegen-electrode is een spanningsveld aangelegd. Wanneer de elektrische kracht de oppervlaktespanning van de vloeistof overwint, wordt een conus gevormd, van waaruit een straal ontstaat. Deze straal breekt vervolgens uiteen in monodisperse druppeltjes (zie figuur 13).

De druppelgrootte van de gevormde aërosol hangt samen met de stroomsnelheid en eigenschappen van de vloeistof zoals geleidbaarheid, oppervlaktespanning en dichtheid. Als de vloeistof waarin het farmacon is opgelost, verdampt, blijft een veel kleiner deeltje achter, wat in grootte afhangt van de beginconcentratie van het opgeloste farmacon en eventuele hulpstoffen.

Wij gebruikten deze methode om monodisperse beclomethason dipropionaat aërosolen te maken vanuit een ethanolische oplossing, waarvan wij hieronder enkele karakteristieken geven (zie figuur 14 en tabel 7; naar IJsebaert *et al*, 2001).

FIGUUR 14 SEM (SCANNING ELECTRONEN MICROSCOPIE) FOTO VAN EEN MONODISPERSE BDP AEROSOL BEREID MET EHDA; NAAR IJSEBAERT *et al*, 2001.



TABEL 7 INVLOED VAN DE CONCENTRATIE VAN BECLOMETHASON DIPROPIONAAT IN ETHANOL EN DE POMPSNELHEID VAN DE UITSTROMENDE VLOEISTOF OP DE DEELTJES-GROOTTE EN DE STANDAARDAFWIJKING (NAAR IJSEBAERT *et al*, 2001)

CONC BDP % w/w	POMPSNELHEID ml/hr	MMAD μm	SD μm
0.5	1	1.58	1.18
2	1.5	2.51	1.2
3	3	4.6	1.25

LIPOSOMEN

Omdat de effecten van pulmonaal toegediende bronchusverwijders en bijvoorbeeld insuline snel verdwijnen, is er veel interesse in het vertragen van de opname van geïnhaleerde farmaca. Tegenwoordig beginnen langwerkende bronchusverwijders een wel-omschreven plaats in astmatherapie te verkrijgen. De langere duur van werking van deze stoffen komt omdat zij door hun fysicochemische eigenschappen langer aan de receptoren blijven. Een andere benadering is echter om de opname en/of klaring van de farmaca te verlengen. Een mogelijk hulpmiddel hierin kunnen liposomen zijn.

Zo is de kinetiek van cromoglicaat bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, die 20 mg van deze stof inhaleerden als een oplossing of verwerkt in liposomen bereid met dipalmitoylfosfatidylcholine/cholesterol (1:1) (Taylor *et al*, 1989). Na inhalatie van de liposomale formulering trad een plasmaspiegel van cromoglicaat op, meetbaar tot 24 uur na inhalatie, terwijl op deze tijd nooit farmacon detecteerbaar was in het plasma na toediening via de oplossing. De C_{max} spiegels waren bij de oplossing wel 7 keer zo hoog als na liposomen. Het is niet echt verbazingwekkend dat de opnamesnelheidsconstanten zo sterk verschilden, gezien het langzame afgiftepatroon vanuit de liposomen. Er werd dan ook in een tweetal andere studies aangetoond (Waldrep *et al*, 1997; Saari *et al*, 1998) dat na een enkelvoudige dosering BDP in liposomen bij vrijwilligers na 4 uur nog $\approx 82\%$ in de longen was als de patiënten leden aan milde astma; bij patiënten met ernstige astma was dit $\approx 70\%$. Inbouw van een farmacon in liposomen kan kennelijk leiden tot verlengde afgifte in de lagere luchtwegen. Het lijkt alsof de liposomen ontsnappen aan het mucociliaire transport, waardoor zij langer in de longen blijven. Deze eigenschap tezamen met de langzame afgifte vanuit liposomen opent de mogelijkheid om pulmonale preparaten met verlengde afgifte te bereiden.

THERAPIETROUW

Tot slot bij dit openingsverhaal, een paar opmerkingen over het gebruik van inhalatieformuleringen.

Vele onderzoekers hebben onderzoek gedaan naar de therapietrouw van patiën-

TABEL 8 GEBRUIKTE INHALATIETECHNIEK MET AANTALLEN PATIËNTEN (IN %) NAAR RESULTAAT (NAAR COCHRANE *et al*, 2000)

AANTAL PERSONEN	GEOEFEND?	INHALATOR	GOED %	VOLDOENDE %	SLECHT %
41	J	ROTAHALER	5	68	27
62	N	ROTAHALER	50	29	21
262	-	MDI	45	25	30
86	N	MDI	6	40	54
321	J	MDI	86	6	8
69	N	MDI	28	13	59
46	J	MDI	52	11	37
36	-	SPACER	58	20	22
23	-	TURBUHALER	78	18	4
26	-	DISKHALER	54	27	19

ten. Eerder hebben we tot op zekere diepte de formulering van het te inhaleren farmacon besproken, maar zelfs met de best mogelijke formulering blijft het een inefficiënt systeem als het onjuist gebruikt wordt. Gedurende het ontwerpproces van een inhalator, of het nu een droogpoeder systeem (DPI) is of een MDI, blijft het bedieningsgemak waarmee de patiënt de inhalator gebruikt een belangrijk punt. Een recent overzichtsverhaal over therapietrouw schetst geen vrolijk beeld (naar Cochrane *et al*, 2000). De gegevens van dit verhaal zijn samengevat in tabel 8.

Uit deze gegevens kunnen diverse conclusies worden getrokken: 1. inhalatoren zijn lastige systemen om te gebruiken en zelfs training helpt niet altijd; 2. de beoordeling over juist/onjuist gebruik kan ook verschillen tussen onderzoekers; 3. droogpoeder inhalatoren zijn niet noodzakelijkerwijze de oplossing voor de problemen die de patiënten hebben met MDI's. De belangrijkste conclusie is wel dat nog veel moeite moet worden gestoken in de begeleiding van de patiënt, maar ook met een zekere regelmaat van het gebruik van de inhalator door de patiënt moet worden gecontroleerd.

CONCLUSIE

In het voorgaande zijn een aantal aspecten van inhalatiepreparaten besproken. De voorzichtige conclusie mag zijn dat de huidige generatie formuleringen en toedieningsystemen niet optimaal zijn. Er is overduidelijk behoefte tot verbetering van de manier van richten naar de gewenste gebieden lokaal in de longen, en verhoging van de biologische beschikbaarheid ter plaatse. De huidige situatie is dat men een brede waaier van slecht gedefiniëerde deeltjes in een systeem (de long) brengt, terwijl datzelfde orgaan tezelfdertijd probeert deze deeltjes eruit te houden. De toe-

komst zal zijn dat wij beter gedefiniëerde formuleringen en systemen moeten maken. De behoefte aan deze formuleringen is duidelijk voor farmaca met een lage therapeutische index en een steile dosis-response curve (en mogelijk dus meer systemische bijwerkingen). Dit alles zal leiden tot onderzoek naar nieuwe technieken, omdat de huidige bereidingstechnieken die voornamelijk gebaseerd zijn op het malen en verkleinen van uitgangsmateriaal dit gestelde doel nooit zullen bereiken.

Overigens is het ontwerp van inhalatoren (het toedieningssysteem) en het juiste gebruik hiervan even belangrijk als een optimaal geformuleerde toedieningsvorm en ook op dit gebied is nog veel aandacht vereist.

REFERENTIES

- Albert RE, Lippmann M, Peterson HT, Berger J, Sanborn K, Bohning D. *Bronchial deposition and clearance of aerosols.* Arch Intern Med 131: 115-127 1973
- Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA, Roberts JM. *Localization of β -adrenoreceptors in mammalian lung by light microscopy autoradiography.* Nature 299: 444-447 1982
- Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA. *Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle.* Am Rev Respir Dis 127: 758-762 1983
- Ben-Jebria A, Chen D, Eskew ML, Vanbever R, Langer R, Edwards DA. *Large porous particles for sustained protection from carbachol-induced bronchoconstriction in guinea pigs.* Pharm Res 16: 555-561 1999
- Carroll N, Cooke C, James A. *The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics.* Eur Respir J 10: 292-300 1997
- Chrubasik J, Geller E, Niv D, Zindler M. *Morphine inhalation versus intravenous infusion in pain treatment after abdominal surgery.* Anesth Analg 66: S29 1987
- Chrubasik J, Wüst H, Friedrich G, Geller E. *Absorption and bioavailability of nebulized morphine.* Br J Anaesthesia 61: 288-230 1988
- Clay MM, Pavia D, Clarke SW. *Effect of aerosol particle size on bronchodilation with nebulised terbutaline in asthmatic subjects.* Thorax 41: 364-368 1986
- Clay MM, Clarke SW. *Effect of nebulised aerosol size on lung deposition in patients with mild asthma.* Thorax 42: 190-194 1987
- Cloupeau M, Prunet-Foch B. *Electrohydrodynamic spraying functioning modes: a critical review.* J Aerosol Sci 25: 1021-1036 1994
- Cochrane MG, Mohan MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. *Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices and inhalation technique.* Chest 117: 542-550 2000
- Davies RJ, Stampone P, O'Connor BJ. *Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose.* Resp Med 92 (suppl A) 23-31 1998
- Dolovich M, Ruffin R, Newhouse MT. *Clinical evaluation of a simple demand inhalation MDI aerosol delivery device.* Chest 84: 36-41 1983
- Ebina S, Yaegashi H, Takahashi T, Motomiya M, Tanemura M. *Distribution of smooth muscle along the bronchial tree.* Am Rev Respir Dis 141: 1322-1326 1990
- Ebina S, Takahashi T, Chiba R, and Motomiya M. *Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma.* Am Rev Respir Dis 148: 720-726 1993
- Edwards DA, Ben-Jebria A, Langer R. *Recent advances in pulmonary drug delivery using large, porous inhaled particles.* J Appl Physiol 85: 379-385 1998
- Farr SJ, Gonda I, Licko V. *Physicochemical and physiological factors influence the effectiveness of inhaled insulin.* In: Byron PR, Dalby RN, Farr SJ (Eds). *Respiratory drug delivery VI.* Buffalo Grove: Interpharm Press 1998: 25-33

- Faul JL, Tormey VI, Leonard C, Burke CM, Farmer J, Horne SJ, Poulter LW. Lung immunopathology in cases of sudden death. *Eur Resp J* 10: 301-307 1997
- Findeisen W. Über das Absetzen kleiner in der Luft suspendierten Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. *Phlügeners Arch Ges Physiol* 236: 367-379 1935
- Gerrity TR, Lee PS, Hass FJ, Marinelli A, Werner P, Lourengo RV. Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J Appl Physiol* 47: 867-873 1979
- Gonda I. A semi-empirical model of aerosol deposition in the human respiratory tract for mouth inhalation. *J Pharm Pharmacol* 33: 692-696 1981
- Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 100: 44-51 1997
- Heinemann L, Traut T, Heise T. Time action profile of inhaled insulin. *Diabetic Med* 14:63-72 1997
- Heinemann L, Klapott W, Rave K, Hompesch B, Linkeschowa R, Heise T. Intra-individual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with a absorption enhancer. *Diabetes Care* 23: 1343-1347 2000
- Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 mm. *J Aerosol Sci* 17: 811-825 1986
- Hossain S. Quantitative measurement of bronchial muscle in men with asthma. *Am Rev Respir Dis* 107: 99-109 1973
- Hultquist C, Wollmr P, Eklund G, Jonson B. Effect of inhaled terbutaline sulphate in relation to its deposition in the lungs. *Pulm Pharm* 5: 127-132 1992
- Johnson MA, Newman SP, Bloom R, Talaei N, Clarke SW. Delivery of albuterol and ipratropium bromide from two nebulizer systems in chronic stable asthma. *Chest* 96: 1-10 1996
- June D. Achieving the change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDI's. *Eur Respir Rev* 41: 32-34 1997
- Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *AJRCCM* 154: 1505-1510 1996
- Laube BL, Georgeopoulos A, Adams GK. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivery by oral inhalation in diabetic patients. *JAMA* 269: 2106-2109 1993
- Laube BL, Benedict G, Dobs AS. Time to peak insulin level, relative bioavailability and effect of site of deposition of nebulized insulin in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Aerosol Med* 11: 153-173 1998
- Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 12: 1346-1353 1998
- Mitchell DM, Solomon MA, Tolfree SEJ, Short M, Spiro SG. Effect of particle size of bronchodilator aerosols on the lung distribution and pulmonary function in patients with chronic asthma. *Thorax* 42: 457-461 1987
- Morén F. Drug deposition of pressurised inhalation aerosols II Influence of vapour pressure and metered volume. *Int J Pharm* 1: 213-218 1978
- Morén F. Aerosols dosage forms and formulations. In: Morén F, Newhouse MT, Dolovich MB (Eds) *Aerosols In Medicine*, Amsterdam, Elsevier, 1985
- Newman SP, Pavia D, Morén F, Sheahan NF, Clarke SW. Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract *Thorax* 36: 52-55 1981
- Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Morén F, Clarke SW. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 39: 935-941 1984
- Patel P, Mukai D, Wilson AF. Dose-response effects of two sizes of monodisperse isoproterenol in mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 141: 357-360 1990
- Rees PJ, Clark TJH, Morén F. The importance of particle size in response to inhaled bronchodilators. *Eur J Respir Dis suppl* 119: 73-78 1982
- Ruffin RE, Dolovich MB, Oldenburg FA, Newhouse MT. The preferential deposition of inhaled isoproterenol and propranolol in asthmatic patients. *Chest* 80: 904-907 1981

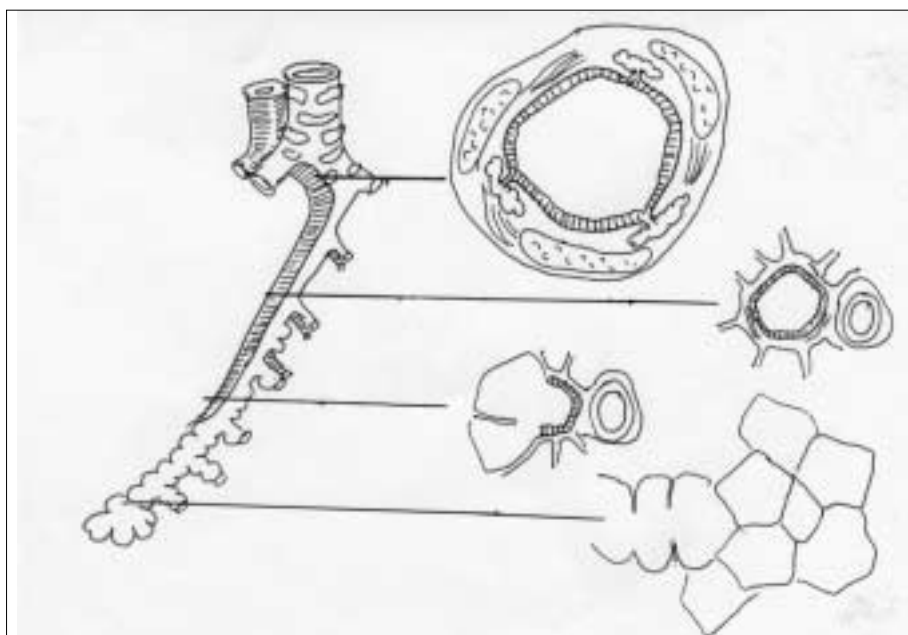
- Saari SM, Vidgren MT, Koskinen MO, Turjanmaa VM, Waldrep JC, Nieminen MM. Regional lung deposition and clearance of ^{99m}Tc-labeled beclomethasone-DLPC liposomes in mild and severe asthma. *Chest* 113: 1573-1579 1998
- Schiller-Scotland CF, Gebhart J, Hochrainer D, Siekmeier R. Deposition of inspired aerosol particles within the respiratory tract of patients with obstructive lung disease. *Toxicology Letters* 88: 255-261 1996
- Seale JP, Harrison L. Effect of changing the fine particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics. *Resp Med* 92 (suppl A) 9-15 1998
- Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IO, Landschulz WH et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 357: 331-335 2001
- Stahlhofen W, Gebhart J, Heyder J, Philipson K, Camner P. Intercomparison of regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract and their long term elimination. *Exp Lung Dis* 2:131-139 1981
- Svartengren M, Anderson M, Bylin G, Philipson K, Camner P. Mouth and throat deposition of 3.6 µm radiolabelled particles in asthmatics. *J Aerosol Med* 4: 312-321 1992
- Taylor KM, Taylor G, Kellaway IW, Stevens J. The influence of liposomal encapsulation on sodium cromoglycate pharmacokinetics in man. *Pharm Res* 6: 633-6 1989
- Thompson PJ, Davies RJ, Young WF, Grossman AB, Donnell D. Safety of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Resp Med* 92 (suppl A) 33-39 1998
- Vidgren MT, Paronen TP, Karkkainen A, Karjalainen P. Effect of extension devices on the drug deposition from inhalation aerosols. *Int J Pharm* 39: 107-112 1987
- Waldrep JC, Gilbert BE, Knight CM, Black MB, Scherer PW, Knight V, Eschenbacher W. Pulmonary delivery of beclomethasone liposome aerosol in volunteers Tolerance and safety. *Chest* 111: 316-323 1997
- Ward ME, Woodhouse A, Mather LE, Farr SJ, Okikawa JK, Lloyd P, Schuster JA, Rubsamen RM. Morphine pharmacokinetics after pulmonary delivery from a novel aerosol delivery system. *Clin Pharmacol Ther* 62: 596-609 1997
- Ijsebaert JC, Geerse KB, Marijnissen JCM, Lammers J-WJ, Zanen P. Electrohydrodynamic atomisation of drug solutions for inhalation purposes. *J Appl Phys* in press
- Zanen P, Go TL, J-WJ Lammers. The optimal particle size for beta-adrenergic aerosols in mild asthmatics. *Int J Pharm* 107: 211-217 1994
- Zanen P, Go TL, J-WJ Lammers. The efficacy of a low dosed, monodisperse parasympathicolytic aerosol compared to a standard aerosol from a metered dose inhaler. *Eur J Clin Pharmacol* 54: 27-30 1998
- Zanen P, J-WJ Lammers. Reducing adverse effects of inhaled fenoterol through optimisation of the aerosol formulation. *J Aerosol Med* 12: 241-247 1999

Luuk Willems (Maastricht, 1957) studeerde Geneeskunde aan de Universiteit van Limburg te Maastricht, waar hij in 1981 afstudeerde. Na de opleiding tot internist gevolgd te hebben in Sittard, volgde hij binnen de afdeling Longziekten van het AZL de opleiding tot longspecialist, welke hij in 1990 afsloot. In de tussentijd promoveerde hij in 1988 op het proefschrift 'Antileukoprotease in the human lung. A morphologic and morphometric study'. Van 1990 tot heden was hij achtereenvolgens chef van de polikliniek, ad interim medisch hoofd en medisch hoofd van de longpolikliniek aan het Universitair Medisch Centrum Leiden.

L Willems

BOUW

De long bestaat rechts uit 3 kwabben en links uit 2. De beide longen zijn van elkaar gescheiden door het mediastinum dat zeer vitale structuren bevat zoals het hart en de aorta. De long is via de hilus met het mediastinum verbonden en in de hilus komen de takken van de luchtwegen en de longvaten samen. De longen worden omgeven door het longvlies, de pleura, met een blad dat de long zelf omgeeft, de viscerale pleura, en een blad dat de binnenzijde van de thoraxwand bekleedt, de pariëtale pleura. Tussen beide bladen zit een zeer kleine hoeveelheid vocht die soepele beweging van de long tijdens de ademhaling mogelijk maakt.

**FIGUUR 1**

SCHEMATISCH OVERZICHT VAN DE BRONCHIAALBOOM. VAN BOVEN NAAR BENEDEN IN DOORSNEE EEN BRONCHUS MET KRAAKBEEN EN SLIJMKLIERTJES, EEN BRONCHIOLUS, EEN MEMBRA-NEUZE BRONCHIOLUS, EN ALVEOLI.

GELEIDENDE LUCHTWEGEN

De luchtwegen bestaan uit een geleidend deel en een respiratoir deel. Het geleidende deel begint bij neus en mond, voorbij de stembanden de trachea en van daaruit een systeem van vertakkende luchtwegen (meestal vertakkingen in 2 of 3 takken). Elke vertakking leidt tot een volgende 'generatie' van luchtwegen: de trachea is de 1^e generatie, de hoofdbronchi zijn de 2^e generatie en zo door. Al deze vertakkingen vormen een boom met zo'n 25 generaties.

Het aantal luchtwegen neemt vanaf de trachea naar distaal enorm toe: uiteindelijk zijn er zo'n 2 tot de 24^e luchtwegen van de 25^e generatie (zie ook figuur 1 in hoofdstuk 3). Naar distaal neemt de totale diameter van de luchtwegen toe doordat het aantal exponentieel toeneemt: de kleine luchtwegen van de 20^e generatie zijn gezamenlijk wijder dan die van de 15^e generatie, en die van de 25^e generatie nog wijder (omgekeerd trompetmodel). Dat heeft belangrijke consequenties voor de luchtstroom: in de centrale luchtwegen is de stroom snel en turbulent, in de laatste generaties zeer traag en laminair (vergelijk een driftig kabelende smalle bergbeek die opeens in een traag stromende brede bedding uitmondt).

De eerste 15 generaties zijn stevige luchtwegen, met kraakbeen en slijmkiertjes in de wand: bronchi. Vanaf ca. de 16^e generatie verdwijnen kraakbeen en slijmkiertjes en worden de luchtwegen, die op dat niveau door het longweefsel lopen, opengehouden door de elastische vezels die via de longblaasjes (alveoli) rondom zijn aangehecht: bronchioli. Naar distaal toe wordt het epitheel ook steeds smaller: van hoog- naar laag-cilindrisch.

RESPIRATOIRE LUCHTWEGEN.

Vanaf de laatste bronchioli naar perifeer verschijnt geleidelijk steeds meer alveolair epitheel in de wand van de luchtwegen (respiratoire bronchioli), totdat enkele vertakkingen van luchtwegen verschijnen die puur uit alveolair epitheel bestaan (ductus alveolaris). De bronchiaalboom eindigt in alveoolzakjes (saccus alveolaris). Een volwassen long bevat 200 tot 250 miljoen alveoli met een gezamenlijk oppervlak van meerdere tientallen m².

VERVERSING VAN ALVEOLAIRE LUCHT: VENTILATIE

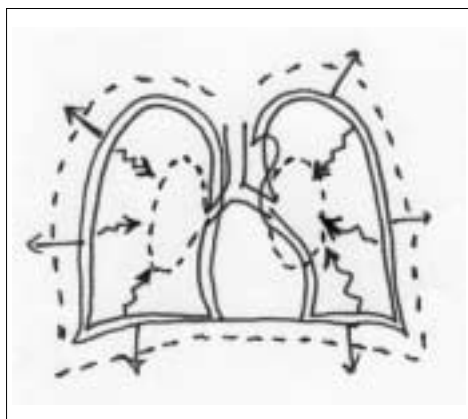
De verversing van de alveolaire lucht geschiedt door de ademhalingspielen. De belangrijkste hiervan is het middenrif of diafragma, een inademingsspier die door samentrekking omlaag beweegt en een negatieve intrathoracale druk genereert waardoor buitenlucht de thoraxholte in wordt gezogen. De uitademing gebeurt bij rustige ademhaling gewoon passief door elastische retractiekracht van de long; het diafragma spant de elastische vezels van de long aan bij de inademing, en deze elastische vezels trekken zich bij de uitademing weer samen. De lucht passeert bij in- en uitademing het geheel aan luchtwegen en ondervindt hierbij (wrijvings)weerstand, die het grootst is in de middelgrote luchtwegen. Dit vergt energie die dus ook opgebracht moet worden door de ademhalingsmusculatuur.

Bij de inademing wordt de lucht in de bovenste luchtwegen bevochtigd en verwarmd. Kleine vuiltjes en andere kleine deeltjes slaan in de turbulente luchtstroom tegen de wanden van de grote luchtwegen waar ze in een slijm laagje worden opgevangen. Hoe kleiner de deeltjes, hoe dieper ze doordringen in de bronchiaalboom. Deeltjes van enkele μm komen tot in de alveolaire ruimten. Het slijm laagje tegen de wand wordt door trilhaarwerking naar de keel getransporteerd als een schuivend tapijt en inclusief de vuildeeltjes ongemerkt weggeslikt.

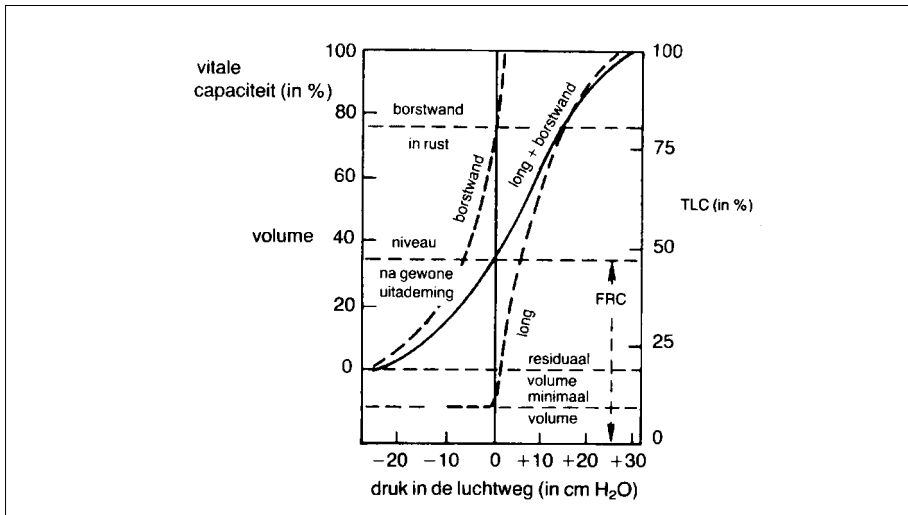
De inademing gaat iets vlotter dan de uitademing. Dat heeft vooral te maken met het kaliber van de bronchioli. Deze lopen door het longweefsel en ondervinden steun van de rondom aangehechte alveolaire wandjes met elastische vezels. Bij de inademing spannen deze aan waardoor de bronchioli worden opengetrokken, bij de uitademing veren ze terug en vallen de bronchioli wat samen, worden nauwer en beperken de stroomsnelheid.

ELASTISCHE KRACHTEN EN DRUKKEN

Longweefsel heeft de neiging te verkleinen door het hoge gehalte aan elastische vezels. Wordt een long (kwab) uit de thorax verwijderd dan valt deze helemaal samen; hetzelfde gebeurt wanneer de long lek raakt en samenvalt als een leeglopende ballon: klaplong of pneumothorax. De elastische kracht van de long is altijd naar het midden gericht, bij de hilus waar de long is vastgehecht aan het mediastinum. De thoraxwand (ribbenkas en diafragma) heeft een zekere stijfheid en heeft een ruststand die net iets onder het niveau ligt van een maximale inademing; de thoraxwand wil aldus naar deze ruststand terugveren. Zodoende is de elastische retractive kracht van de thoraxwand tijdens de gehele rustademhaling en bij het grootste deel van maximale in- en uitademing naar buiten gericht, namelijk naar een groot streefvolume iets onder de totale longcapaciteit (figuur 2). Door de tegengestelde richting van de elastische krachten van long (naar binnen) en thoraxwand (naar buiten) ontstaat tussen beide pleurae een negatieve druk (negatief = lager dan de buiten het lichaam heersende luchtdruk). Hierdoor blijft de long onder normale omstandigheden altijd ontplooid en aansluitend aan de thoraxwand.



FIGUUR 2 THORAX MET LONG EN THORAXWAND. GESTIPPELD WORDT WEERGEGEVEN DE RUSTSTAND VAN BEIDE STRUCTUREN MET PIJLEN DIE DE RICHTING AANGEGEVEN VAN DE ELASTISCHE KRACHT NAAR DE RUSTSTAND TOE.



FIGUUR 3 DE VERHOUDING TUSSEN DRUK (X-AS) EN VOLUME (Y-AS) VOOR LONG, THORAXWAND EN SAMEN, WANNEER IEMAND MET VERSCHILLENDE DRUK BEADEMD WORDT. BIJ EEN DRUK VAN 0 TREKT DE THORAXWAND NET ZO HARD NAAR BUITEN ALS DE LONG NAAR BINNEN (MET ELKAAR IN EVENWICHT), DIT IS HET 'FRC' NIVEAU, DE SITUATIE NA EEN RUSTIGE UITADEMING. DE GEISOLEERDE THORAXWAND HEEFT EEN RUSTSTAND OP BIJNA 80% VAN HET TOTALE VOLUME, DE RUSTSTAND VOOR DE GEISOLEERDE LONG IS TER HOOGTE VAN HET MINIMALE VOLUME.

Tijdens de inademing komen de elastische longvezels steeds meer onder spanning en gaat een verdere volumetoename steeds moeilijker. Het kost meer ademarbeid om van 3 liter longinhoud in te ademen naar 4 liter dan van 2 naar 3 liter. De thoraxwand daarentegen geeft tijdens de inademing mee omdat die streeft naar een grote inhoud. Rustademhaling vindt derhalve plaats op een vrij laag volumeniveau waardoor de longvezels niet strak gespannen worden, en wel zodanig dat na een rustige uitademing de elastische krachten van long en thoraxwand met elkaar in evenwicht zijn (figuur 3).

De elasticiteit van de long is zeer belangrijk voor de ademhaling; het is de elastische retractiekracht van de long die voor de uitademing zorgt, en door de elasticiteit van het longweefsel worden de intrapulmonaal gelegen geleidende luchtwegen open gehouden. Bij ziekteprocessen kunnen problemen ontstaan. Longemfyseem is een aandoening waarbij longweefsel is verdwenen en er gaten in de long ontstaan. Door het verlies van elastische vezels is het weefsel veel slapper; de uitademing gaat daardoor moeizamer en de intrapulmonale luchtwegen collabereren makkelijk. Patiënten proberen dit op te vangen door steunend met lippen of stembanden uit te ademen en de druk in de luchtwegen hoog te houden waardoor deze minder makkelijk collabereren. Bij longfibrose is het longweefsel verstijfd en superelastisch door littekenweefsel en kan maar met moeite worden opgerekt. Dit is dus vooral een inademingsstoornis die voor een hoge ademarbeid zorgt.

SURFACTANS

Ronde structuren zoals de alveoli hebben een hoge oppervlaktespanning, die extra wordt verhoogd door een laagje water. Door deze oppervlaktespanning zou het zeer veel energie kosten om in te ademen (vergelijk het begin van een ballon opblazen), en zouden alveoli na de uitademing de neiging hebben volledig samen te vallen. Surfactans is een half-lipofiele en half-hydrofiele vloeistof die de alveoli bekleedt en sterk oppervlaktespanning-verlagende eigenschappen heeft. Deze substantie wordt door alveolaire type II cellen aangemaakt. Door surfactans wordt het groter worden van alveoli vergemakkelijkt en het samenvallen van alveoli voorkomen.

Het onrijp zijn van de longen van prematuren heeft te maken met de afwezigheid van surfactans (er zijn nog te weinig type II cellen).

DOORBLOEDING VAN DE LONG: PERFUSIE

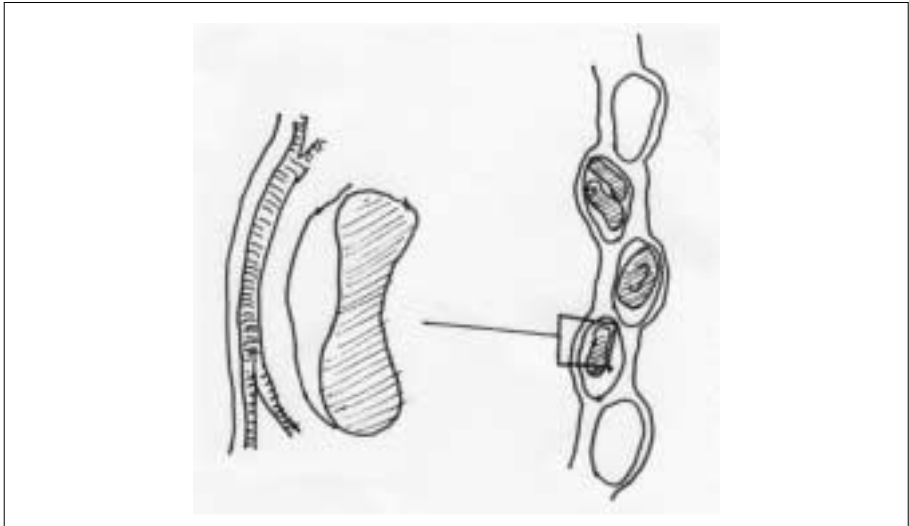
De long is zeer bloedrijk, het volledige hartminuutvolume passeert dit orgaan. Door de zwaartekracht is er enig verschil in doorbloeding; de onderste longdelen worden het beste doorbloed. Bovenin is een deel van de pulmonale circulatie samengevallen en gaat open bij grotere doorstroming zoals bij inspanning. Op deze manier is er een reservecapaciteit van de longdoorbloeding om variaties in hartminuutvolume op te vangen zonder dat de vaatdrukken hoeven te stijgen. De pulmonaalarterie vertakt gelijk met de bronchi en geeft op alveolair niveau een zeer uitgebreid capillair netwerk. Hiermee is een gigantisch opnameoppervlak ontstaan, bestaande uit flinterdunne type I alveolaire cellen, die aan één zijde contact maken met alveolaire lucht en aan de andere zijde worden omgeven door een enorm capillair netwerk. Vanuit deze capillairen stroomt het zuurstofrijke bloed via de longvenen naar de linker hart helft.

ALVEOLAIR TRANSPORT: GASWISSELING EN TRANSPORT VAN ANDERE STOFFEN.

Over de alveolaire membraan wordt O_2 (zuurstof) getransporteerd vanuit de alveolaire lucht naar het zuurstofarme capillaire bloed, en CO_2 (koolzuur) in de andere richting. De membraan die de gassen moeten passeren is zeer dun: type I cel, basaal-membraan, endotheelcel, samen slechts enkele μm dik (figuur 4). De diffusie van de gassen verloopt dan gewoonlijk ook probleemloos en volgt het verschil in de partiële gasdruk aan weerszijden van de membraan totdat de drukken gelijk zijn.

Opgeloste stoffen in het vloeistoflaagje in luchtwegen of in het bloed kunnen tamelijk gemakkelijk de alveolaire membraan passeren. We kunnen dit zien aan de mate waarin plasmacomponenten aangetroffen worden in broncho-alveolaire lavagevloeistof, en hoe adrenaline intratracheaal effectief kan zijn bij reanimaties. Waarschijnlijk betreft dit vaak gewoon passieve diffusie en geen actief transport, maar hierover zijn maar weinig exacte gegevens.

Bij longaandoeningen is de gasuitwisseling vaak gestoord. Bij longemfyseem is veel weefsel weg waardoor het oppervlak van de diffusiemembraan klein is; bij longfibrose (en longstuwing of -ontsteking) verzamelt zich materiaal in de alveolaire wand waardoor de diffusie-afstand toeneemt. Onder beide omstandigheden



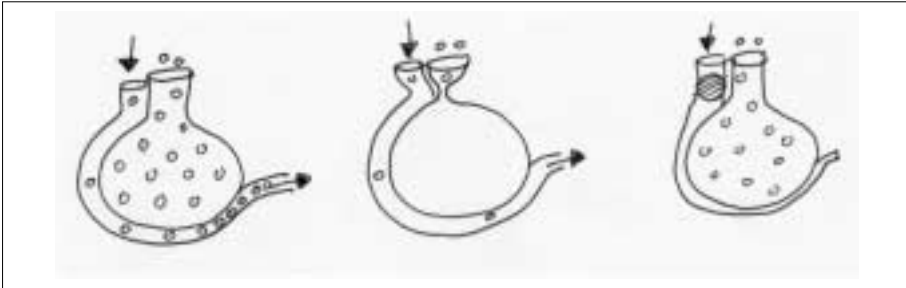
FIGUUR 4 EEN ALVEOLAIR SEPTUM MET DE LONGCAPILLAIREN. ELK CAPILLAIR LIGT AAN EEN KANT ZEER DICHT BIJ DE ALVEOLUS, AAN DE ANDERE KANT BEVINDT ZICH HET BINDWEEFSELSKELET. IN HET KADER IS DE DIFFUSIEMEMBRAAN IN DETAIL TE ZIEN: ENDOTHEELCEL, TYPE I CEL EN GEMEENSCHAPPELIJKE BASAALMEMBRAAN.

wordt de gaswisseling beperkt, en wel m.n. voor O_2 dat iets minder makkelijk diffundeert dan CO_2 . De belangrijkste belemmering voor de gasuitwisseling bij longaandoeningen vormt echter ventilatie-perfusie inhomogeniteit.

VENTILATIE-PERFUSIEVERHOUDING (V/Q) EN -INHOMOGENITEIT.

In de ideale alveolus is per tijdseenheid de perfusie Q gelijk aan de ventilatie V voor een optimale gasuitwisseling. Deze situatie is echter maar in een beperkt deel van de alveoli aanwezig, zelfs in een gezonde long. De ventilatie-perfusieverhouding is met name afhankelijk van de zwaartekracht. Door de zwaartekracht is de doorbloeding van de onderste longregio's veel beter dan in de bovenste delen. Dit geldt ook enigszins voor de ventilatie (door veranderde elastische eigenschappen boven en beneden) maar in veel mindere mate. Doordat de verschillen tussen de bovenste en onderste longgebieden voor perfusie en ventilatie ongelijk zijn, ontstaan er verschillen in ventilatie-perfusie verhouding (V/Q).

Twee extremen van V/Q staan weergegeven in figuur 5. Waar de ventilatie nul is vindt geen gasuitwisseling plaats, het bloed blijft zuurstofarm en mengt zich met het bloed uit andere longdelen; in het gemengd arteriële bloed ontstaat hierdoor een afname van de pO_2 . Dit is een shunt. In gebieden waar de perfusie nul is vindt evenmin gasuitwisseling plaats: er is een dode ruimte. Dit heeft meestal geen directe invloed op de arteriële gasdrukken maar leidt wel tot ineffektieve ademarbeit: dode ruimte ventilatie, 'wasted ventilation'.



FIGUUR 5 IDEALE ALVEOLUS, ALVEOLUS MET AFWEZIGE VENTILATIE (SHUNT) EN ALVEOLUS MET AFWEZIGE PERFUSIE (DODE RUIMTE). ZUURSTOF IS WEERGEGEVEN ALS KLEINE BOLLETJES.

In gezonde longen is V/Q inhomogeniteit aanwezig zonder dat dat tot grote problemen aanleiding geeft. Bij longaandoeningen echter is V/Q inhomogeniteit de belangrijkste oorzaak van zuurstofgebrek, belangrijker dan diffusiestoornissen.

BETEKENIS VAN PERFUSIE, DIFFUSIE EN V/Q VOOR INHALATIE-MEDICATIE

V/Q inhomogeniteit heeft repercussies voor de principes van inhalatietherapie. In shunt gebieden en in dode ruimte vindt geen resorptie plaats. Bij gezonden zal de toestand stationair zijn zodat daar rekening mee gehouden kan worden. In zieke longen echter is de opname variabel, en wel met name een variabiliteit die in de tijd ook nog eens wisselt. Sputum en lokaal wisselende bronchusobstructie leiden tot steeds veranderende lokale V/Q . Ook circulatieveranderingen en -stoornissen hebben uiteraard effect: tijdens inspanning is het opnemend oppervlak toegenomen, en passeert bloed veel sneller. Een snel geabsorbeerde stof zal daardoor beter opgenomen worden, een traag geabsorbeerde stof kan door de kortere contacttijd in de alveolus ook wel eens slechter opgenomen worden. Zo kan ook stuwings door een slechte hartfunctie de absorptie verbeteren (meer bloed in de long) of verslechteren (tragere perfusie). Tenslotte zal een beperkte diffusie door afgenomen oppervlak (longemfyseem) of door verdikte diffusiembraan (longfibrose) de absorptie verminderen.

REFERENTIES

- West JB. De fysiologie van de ademhaling. Lemma, Utrecht 1994*
Berne RM, Levy MN. Physiology. Mosby, 4th edition 1998, section V
Kaufman CE, McKee PA. Essentials of pathophysiology. Lippincott, Williams&Wilkins., 1996. Ch VI.

Erik Frijlink (Meppel, 1960) is hoogleraar Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Hij behaalde zijn doctoraal in 1985 in de Farmacologie en Farmacokinetiek, waarna hij in 1990 promoveerde bij de Farmaceutische Technologie op het proefschrift getiteld 'Biopharmaceutical aspects of cyclodextrins'. Van 1990 tot 1992 was hij werkzaam als apotheker in het Martini Ziekenhuis te Groningen. In de periode van 1992 tot en met 1997 was hij werkzaam bij Solvay Pharmaceuticals, gedurende de laatste drie jaar als hoofd van de afdeling Farmaceutische Ontwikkeling. In deze functie was hij verantwoordelijk voor de ontwikkeling van nieuwe toedieningsvormen voor zowel de new chemical entities als voor de reeds op de markt aanwezige farmaca voor mens en dier. Naast ontwikkeling vielen ook opschaling, validatie en technologie transfer onder zijn verantwoordelijkheid.

Sinds januari 1998 bekleedt Frijlink zijn huidige positie. Belangrijke aandachtsgebieden in zijn onderzoek zijn de technologische en biofarmaceutische aspecten van geneesmiddelen voor inhalatie en vaste orale toedieningsvormen. Daarnaast is hij nog een dag per week werkzaam bij Solvay Pharmaceuticals.

Anne Haaije de Boer (1950) kwam in 1973 als research fysisch bij de Basiseenheid Geneesmiddelvormen en Biofarmacie van de Rijksuniversiteit te Groningen. In de eerste jaren was hij voornamelijk betrokken bij het tabletteeronderzoek, maar sinds 1990 is hij overgestapt naar inhalatieonderzoek. Hij is de grondlegger van het technische onderzoek op dit gebied in Groningen, verantwoordelijk voor de huidige samenwerkingsprojecten met farmaceutische (en andere) industrie en zeer nauw betrokken bij de ontwikkeling van een inhaler adapter (Sympatec INHALER 2000®) voor laserdiffractie analyse van verschillende soorten inhalatiesystemen. Voorts ontwikkelde hij de zogenaamde 'air classifier technologie' ten behoeve van een inmiddels op de markt gebrachte droogpoeder inhalator (Sofotec Novolizer®). Toepassing van deze technologie vindt ook plaats in een nog in ontwerp zijnde droogpoeder inhalator voor antibiotica bij CF-patiënten. In 2001 hoopt hij op basis van genoemde ontwikkelingen te promoveren.

HW Frijlink en AH de Boer

INLEIDING

De luchtwegen zijn één van de oudste routes die worden gebruikt om geneesmiddelen toe te dienen. Anaesthetica, aërosolen, rook en stoom worden al vele eeuwen geïnhaleerd voor medische doeleinden. In de moderne geneeskunde wordt de pulmonale route vooral gebruikt voor gasvormige anaesthetica en voor de lokale therapie van longziekten zoals astma en COPD. De behandeling van longziekten via de pulmonale route is een typisch voorbeeld van *drug targeting*. Voordelen van deze therapie zijn een snelle (in)werking (trekking), verlaging van de effectieve dosis (vergeleken met systemische toediening) en een vermindering van systemische bijwerkingen. Ook cystic fibrose patiënten gebruiken veel inhalatiemedicatie. RhDNase is het eerste recombinant eiwit dat specifiek voor toediening via de luchtwegen ontwikkeld is voor deze aandoening. De stof werkt lokaal in de long en wordt vrijwel niet systemisch opgenomen. Antibiotica vormen een andere therapeutische groep die veel door patiënten pulmonaal wordt gebruikt. Vernevelde tobramycine en colistine worden profylactisch gebruikt om exacerbaties (verergering van de inflammatoire reactie op de infectie) te voorkomen.

Een geheel nieuwe toepassing van de pulmonale route is de toediening met systemische absorptie als doel. In het bijzonder geneesmiddelen die een lage biologische beschikbaarheid na orale toediening kennen, zoals peptiden en eiwitten, lijken geschikt om via de luchtwegen te worden toegediend. De pulmonale toediening van insuline is hiervan een voorbeeld. In de nabije toekomst kan geïnhaleerd insuline een goed alternatief vormen voor subcutaan geïnjecteerd insuline, om gecontroleerde glucosespiegels gedurende en na de maaltijden te verkrijgen. Maar ook voor vele andere systemisch werkende geneesmiddelen zijn inhalatievormen in ontwikkeling. Voorbeelden hiervan zijn: morfine, ergotamine, delta-9-tetrahydrocannabinol, calcitonine, LHRH-antagonisten en interferon- γ .

Pulmonale geneesmiddeltoediening voor lokale of systemische therapie omvat vele aspecten. De formulering van het geneesmiddel, het genereren van de aërosol, de longdepositie van geïnhaleerde deeltjes, of de passage van het geneesmiddel over de pulmonale membranen zijn stuk voor stuk aspecten die moeten worden afgestemd op elkaar en op het therapeutische doel van de toediening. De afgelopen 10 jaar is naar vele van deze aspecten uitgebreid onderzoek gedaan [1-7].

In dit hoofdstuk zullen na een kort overzicht van de fysische aspecten van de long (het doelorgaan) en de verschillende depositiemechanismen, beschikbare inhalatiesystemen en de bijbehorende formuleringen worden beschreven. Ook zullen de mogelijkheden en beperkingen van de verschillende systemen worden behandeld.



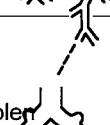


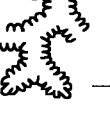
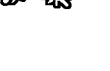
DE LUCHTWEGEN EN PULMONALE DEPOSITIE

De menselijke luchtwegen zijn een zich vertakkende systeem van luchtkanalen met 23 bifurcaties (splittingsen) tussen de mond en de alveoli. Figuur 1 toont een schematisch model van de luchtwegen, zoals beschreven door Weibel [8]. In dit figuur is ook een aantal anatomische parameters opgenomen die voor longdepositie van belang zijn. Alhoewel de diameter van de individuele luchtwegen afneemt wanneer men dieper in de long komt, neemt hun totale aantal sterk toe, waardoor het totale oppervlak van de doorsnede (waarover de lucht wordt getransporteerd) sterk toeneemt. Als gevolg van deze toename zal de luchtsnelheid afnemen naarmate men dieper in de longen komt. Bij een inspiratoire flow van 60 l/min, zal de luchtsnelheid in de trachea ongeveer 4 m/sec bedragen, terwijl deze in de terminale bronchiën niet meer zal zijn dan 0.5 m/sec en slechts 0.05 m/sec is in de terminale bronchiolen.

Ook het Reynoldsgetal neemt af van 4800 in de trachea tot 40 in de terminale bronchiën en 2 in de terminale bronchiolen (bij een inhalatieflow van 60 l/min). Dit betekent dat de luchtstroming in de bovenste luchtwegen reeds bij een matig debiet turbulent is en in de centrale en diepe delen van de long laminair zal zijn, zelfs bij maximaal debiet. Dit heeft zoals verderop in dit verhaal zal blijken, grote gevolgen voor de longdepositie.

Om geneesmiddelen op de plek van werking (of absorptie) te krijgen moeten ze met de luchtstroom uit de inhalator worden meegevoerd en vervolgens worden afgezet (depositie) in het doelgebied in de long. Tijdens het transport met afnemen-

FIGUUR 1 SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN DE LONGEN VOLGENS HET MODEL VAN WEIBEL [8].

	vertakking		diameter (cm)	lengte (cm)	aantal	oppervlak doorsnede (cm ²)	
gastransportzone	trachea		0	1.80	12.0	1	2.54
	bronchiën		1	1.22	4.8	2	2.33
			2	0.83	1.9	4	2.13
			3	0.56	0.8	8	2.00
	bronchioli		4	0.45	1.3	16	2.48
	terminale bronchiolen		5	0.35	1.07	32	3.11
16			0.06	0.17	6 · 10 ⁴	180.0	
overgangs- en gasuitwisselingszone	respiratoire bronchiolen		17	↓	↓	↓	↓
			18	↓	↓	↓	↓
			19	0.05	0.10	5 · 10 ⁵	10 ³
	alveolaire ducti		20	↓	↓	↓	↓
			21	↓	↓	↓	↓
			22	↓	↓	↓	↓
alveoli		23	0.04	0.05	8 · 10 ⁶	10 ⁴	

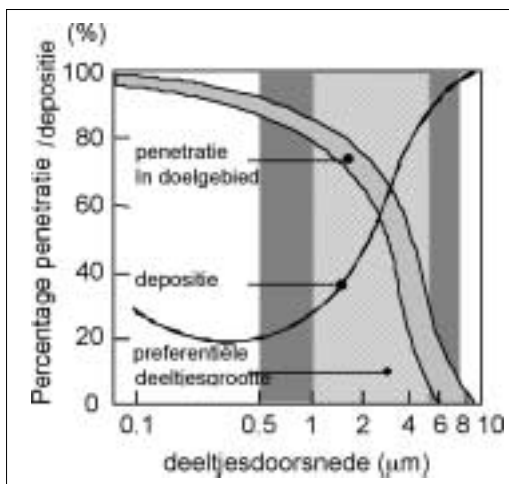
de snelheid door de zich vertakkende luchtwegen oefenen meerdere krachten hun werking uit op deze deeltjes, waarvan er twee steeds wisselende grootte en richting vertonen: de wrijvingskracht van de lucht (Stokes) en de traagheidskracht (bijvoorbeeld de centrifugaal kracht). Alleen de zwaartekracht is constant van richting en grootte. In de nagenoeg stilstaande lucht in het alveolaire gebied kan ook Brownse beweging een rol gaan spelen.

Depositie van deeltjes in de long kan het gevolg zijn van een drietal mechanismen:

- *inertiële impactie* is het gevolg van het feit dat (te) zware deeltjes niet meer in staat zijn om afbuigende luchtstromen te volgen. Inertiële impactie treedt vooral op in de hogere luchtwegen waar de luchtsnelheden hoog zijn en vooral grote deeltjes worden afgezet.
- *sedimentatie* is het gevolg van zwaartekracht en treedt vooral op in de lagere delen van de long waar de luchtsnelheden laag zijn. Dit mechanisme speelt vooral een rol voor deeltjes tussen de 1 en 5 μm .
- *diffusie* door Brownse beweging treedt op bij zeer kleine deeltjes ($<1 \mu\text{m}$). Toevallig optredend contact van het 'vrij' bewegende deeltje en de wand van de luchtwegen zorgt dan voor depositie.

Naast de bovengenoemde drie mechanismen kunnen ook interceptie en elektrostatische lading een rol spelen, maar deze mechanismen zullen hier verder niet behandeld worden.

In figuur 2 wordt het verband gegeven tussen de deeltjesgrootte en de depositiekans enerzijds en het verband tussen de deeltjesgrootte en de penetratiewaarschijnlijkheid in het doelgebied anderzijds. Uit deze figuur wordt duidelijk dat de kans om diep in de long te komen (hoge penetratiewaarschijnlijkheid) toeneemt bij afnemende deeltjesgrootte. Deeltjes die groter zijn dan 5 μm worden reeds afgezet in de keelholte en de hogere luchtwegen (inertiële impactie) en zullen dus niet diep de long in penetreren. Deeltjes tussen de 0.5 en 5 μm vertonen, in dit gebied, slechts een



FIGUUR 2 PENETRATIEWAARSCHIJNLIJKHEID EN EFFECTIVITEIT VAN DE DEPOSITIE IN DE LUCHTWEGEN IN RELATIE TOT DE DEELTJESGROOTTE. DE PENETRATIEWAARSCHIJNLIJKHEID IS GEGEVEN ALS DE WAARSCHIJNLIJKHEID VOOR PENETRATIE IN DE CENTRALE LONG. HET GRIJZE GEBIED (0.5–7 μm) GEEFT HET DEELTJESGROOTTEGEBIED DAT GESCHIKT IS VOOR PULMONALE TOEDIENING. HET LICHT GRIJZE GEBIED (1-5 μm) GEEFT HET HET OPTIMUM AAN VOOR EEN HOGE DEPOSITIE IN DE PERIFERE LUCHTWEGEN EN ALVEOLI.

bepaalde impactiekans en zullen dus redelijk goed de long in penetreren. Vervolgens zal depositie moeten plaatsvinden via impactie en sedimentatie. De efficiency van deze depositie neemt helaas af met de deeltjesgrootte waardoor een optimale depositie in de lagere luchtwegen dus verkregen wordt met deeltjes van $\approx 2 \mu\text{m}$.

Wanneer de deeltjes kleiner dan $0.5 \mu\text{m}$ worden, treedt er geen sedimentatie meer op en vindt nog slechts depositie plaats op grond van Brownse beweging. Alhoewel er claims liggen dat nanodeeltjes ($< 100 \text{ nm}$) ook een zeer hoge longdepositie zouden vertonen, ontbreekt hiervoor tot nu toe het experimentele bewijs.

Wanneer, zoals in de bovenstaande tekst sprake is van deeltjesgrootte, zal in de inhalatietechnologie meestal de zogenaamde aërodynamische deeltjesdiameter (D_A) worden bedoeld. De aërodynamische diameter is gedefinieerd als de diameter van een rond deeltje met een dichtheid van 1.0 g/cm^3 , dat in stilstaande lucht dezelfde terminale valsnelheid heeft als het te beschrijven deeltje. Onregelmatige deeltjes kunnen ook beschreven worden in termen van hun equivalente volumediameter (D_E) en de dynamische vormfactor (γ). De equivalente volumediameter is de diameter van een rond deeltje met hetzelfde volume als het onregelmatige deeltje. De dynamische vormfactor is de ratio tussen de echte wrijvingsweerstand van het deeltje met het fluïdum waarin het zich beweegt en de weerstand van een bol met hetzelfde volume en dezelfde snelheid ten opzichte van het fluïdum. Het verband tussen de aërodynamische diameter, die het depositiegedrag in de long zal bepalen, en de equivalente volumediameter wordt gegeven door vergelijking 1.

$$D_A = D_E \cdot (\rho P / \gamma)^{0.5} \quad (\text{vergelijking 1})$$

In deze vergelijking staat ρP voor de dichtheid van het deeltje. Uit deze formule volgt dus dat deeltjes met een (zeer) lage dichtheid een relatief grote geometrische diameter kunnen hebben alvorens hun aërodynamische diameter te groot wordt ($< 5 \mu\text{m}$) voor een diepe penetratie in de long. Dit gegeven kan gebruikt worden wanneer innovatieve formuleringen voor inhalatie ontwikkeld worden. De deeltjesgrootteverdeling van de aërosolwolk wordt vaak gemeten met cascade impactoren, die de afgegeven dosis verdelen in massafracties op basis van aërodynamische cutoff diameters. De voor inhalatie interessante massafractie wordt dan gekarakteriseerd via de mediane aërodynamische diameter (mass median aerodynamic diameter MMAD).

GENEESMIDDELABSORPTIE VIA DE LONG

De afgelopen jaren zijn de luchtwegen (her)ontdekt als een mogelijk geschikte toegangsweg tot de systemische circulatie. In het bijzonder voor geneesmiddelen die niet via de orale route toegediend kunnen worden, zoals peptiden en kleine eiwitten, zou pulmonale toediening een comfortabel alternatief kunnen vormen voor de nu veelgebruikte injectie. Om echter in de systemische circulatie te kunnen komen, dienen de geneesmiddelen wel een aantal barrières te overwinnen. Belangrijke (fysiologische) aspecten die een rol spelen in de pulmonale absorptie

zijn [4]:

- het mucociliair transport in de luchtwegen. Dit zorgt voor een constante afvoer van de mucus die de luchtwegen bedekt en de zich daarin bevindende componenten. Een geneesmiddel dat is afgezet in de luchtwegen kan via dit mechanisme binnen enige uren weer verwijderd zijn. Indien absorptie via de membranen van de luchtwegen moet plaatsvinden, dan dient dit dus relatief snel plaats te vinden.
- de epitheelcellen in de alveoli worden bedekt met de zogenaamde 'alveolar lining fluid'. Deze wordt afgedekt met een monomoleculaire laag long surfactant (dipalmitoyl-fosfatidylcholine).
- de epitheliale cellaag vormt de voornaamste barrière voor absorptie van opgeloste geneesmiddelmoleculen. In de alveoli is het epitheel slechts één cellaag dik.
- de passage door het interstitium tussen epitheel en capillair endotheel volgt veelal snel en vormt geen barrière.
- het endotheel bevat grotere intercellulaire ruimten dan het epitheel waardoor ook het endotheel geen echte barrière meer vormt.
- de macrofagen: fagocytose van materiaal in de luchtwegen of de alveoli wordt gevolgd door mucociliair transport naar de mondkeelholte of via het alveolaire interstitium naar de lymfe.

De alveoli zijn om een aantal redenen de meest geschikte plaats voor een efficiënt pulmonaal absorptieproces:

- de mucociliaire klaring vindt niet plaats vanuit de alveoli.
- de alveolaire membraan vormt het grootste oppervlak in de long, 43-102 m² voor de alveoli tegenover 2.5 m² voor de overige luchtwegen.
- de alveolair epitheel is dunner en bevat grotere intercellulaire ruimten dan het luchtwegepitheel. Moleculen tot een grootte van 30 tot 40 kDa kunnen via paracellulair transport door de tight junctions tussen de cellen het epitheel in de alveoli passeren. Dit wijst op poriestructuren met een diameter van $\approx 5 \mu\text{m}$.

Het gegeven dat de alveoli uit het oogpunt van absorptie de meest geschikte plaats zijn, neemt niet weg dat zij uit het oogpunt van depositie efficiency juist het meest moeilijk te bereiken zijn. In deze tegenstelling ligt één van de grootste uitdagingen in de pulmonale geneesmiddeltoediening. In het bijzonder zou het verhogen van de depositie een belangrijke stap voorwaarts betekenen.

TOEDIENINGSSYSTEMEN EN HUN FORMULERINGEN

Het primaire doel van afleversystemen voor pulmonale toediening is het genereren van de aërosolwolk die kan worden ingeademd. Hierbij is het streven om een zo groot mogelijke deeltjesfractie tussen de 0.5 en 5 μm te genereren. Deze fractie wordt ook vaak aangeduid als de fijne deeltjesfractie (FPF). Momenteel worden er drie, totaal verschillende soorten toedieningssystemen voor inhalatie gebruikt:

- vernevelaars;

- dosisaërosolen (MDI's); en
- droogpoeder inhalatoren (DPI's)

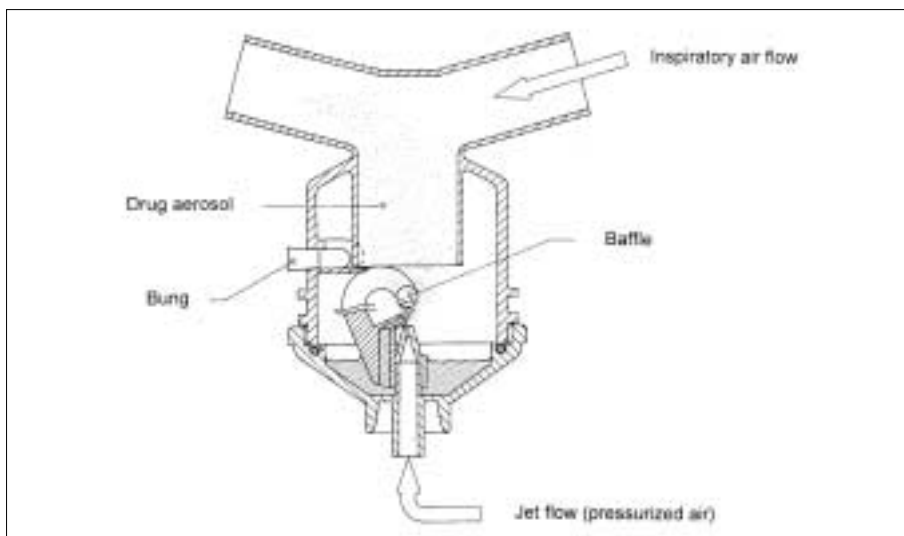
Daarnaast zijn er nieuwe inhalatiesystemen in ontwikkeling. Deze systemen hebben veelal tot doel de FPF te verbeteren en de longdepositie te verhogen of de reproduceerbaarheid te verhogen. Veel van deze systemen worden ontwikkeld om te worden toegepast in de systemische toediening van geneesmiddelen zoals bijvoorbeeld insuline.

Uiteraard wordt de efficiency van een inhalatiesysteem niet alleen bepaald door de ontwerpparameters van het systeem, maar ook door de formulering die daarin wordt gebruikt.

Naast de verschillende systemen zullen dus ook de verschillende formuleringen en de effecten die men met het formuleren kan bereiken, worden besproken.

VERNEVELAARS

Vernevelaars worden gebruikt om zowel oplossingen als suspensies van het geneesmiddel te vernevelen. Er zijn twee basistypen vernevelaars: de jet en de ultrasoon vernevelaar [9]. In een jet vernevelaar stroomt de lucht met grote snelheid door een nauwe opening langs of tegen een door impulsoverdracht aangezogen vloeistof. Door disruptie van het vloeistofoppervlak vormen zich nu druppeltjes die



FIGUUR 3 SCHEMATISCHE PRESENTATIE VAN DE HUDSON T UPDRAFT® VERNEVELAAR DIE HET WERKINGSPRINCIPE VAN JET VERNEVELAARS LAAT ZIEN. DE LUCHT VANUIT DE COMPRESSOR (DEVILBISS PULMO-AIDE®) STROOMT DOOR DE NAUWE OPENING EN RAAKT DE AANGEZOGEN VLOEISTOF IN DE SPROEIKOP, WAT TOT DRUPPELVORMING LEIDT. GROTERE DRUPPELS BLIJVEN DOOR INERTIELE IMPACTIE ACHTER OP DE BAFFLE TERWIJL KLEINERE DRUPPELS DE BAFFLE PASSEREN EN BESCHIKBAAR KOMEN VOOR INHALATIE.

vervolgens met de lucht mee stromen. Meestal vindt de druppelvorming plaats via een two-fluid nozzle (spruitstuk). Om slechts de fijne deeltjesfractie over te houden worden er één of meerdere baffles in de luchtstroom geplaatst die de grote deeltjes afvangen. In figuur 3 wordt het werkingsprincipe van de jet vernevelaar getoond aan de hand van een doorsnede van Hudson T Updraft® vernevelaar.

Het moge duidelijk zijn dat het design van het spruitstuk en de luchtsnelheid die door de compressor wordt gegenereerd, naast de fysisch-chemische eigenschappen van de vloeistof, belangrijke parameters zijn voor de prestaties van de vernevelaar.

In de ultrasone vernevelaar worden de druppels gegenereerd door de hoogfrequente trilling van een piëzo-elektrisch kristal. De trillingsfrequentie bepaalt in dit geval de deeltjesgrootte van de aërosol die wordt gevormd.

Vernevelaars hebben een aantal nadelen. Zo is de afgiftesnelheid van het geneesmiddel laag. Vaak moet er 15 tot 30 minuten worden geïnhaleerd om een volledige dosis toe te dienen. Een deel van de vloeistof met geneesmiddel zal na gebruik achterblijven in het vloeistofreservoir en wordt dus weggegooid. Tijdens het vernevelen treedt verdamping van de vloeistof op waardoor de fysisch-chemische eigenschappen van de vloeistof kunnen veranderen, wat de afgiftesnelheid (de hoeveelheid geneesmiddel die per tijdseenheid wordt verneveld) kan veranderen.

Vernevelaars genereren continu een aërosol, de patiënt zal echter niet continu inademen waardoor er tijdens uitademing een deel van de aërosol verloren gaat. Al deze zaken leiden er toe dat slechts een zeer klein deel van de verneveldde dosis de long bereikt; veelal niet veel meer dan 10%. Tenslotte zijn vernevelaars vaak groot en is voor hun gebruik een luidruchtige luchtpomp en/of elektriciteit nodig. Dit immobiliseert de patiënt.

Wat betreft de formuleringen die in vernevelaars gebruikt worden is een belang-



FIGUUR 4 HET HALOLITE® AAD SYSTEEM.

rijke beperking dat de oplossingen niet irriterend voor de luchtwegen mogen zijn. Dit betekent dat er naast water eigenlijk geen andere vloeistoffen, als oplos- of suspensiemedium, gebruikt kunnen worden. Ook dienen zaken als de pH en de osmolariteit van de oplossing niet te ver af te wijken van fysiologische waarden. Alhoewel het gebruik van kleine hoeveelheden van oppervlakte actieve stoffen wel beschreven is, dient men hierbij toch rekening te houden met de weefselschade die door deze stoffen veroorzaakt kan worden.

Om het verlies tijdens het uitademen te beperken is een aantal er vernevelaars met klepsystemen op de markt gekomen zoals de Ventstream[®]. In dit apparaat zijn in het luchtkanaal waardoor de aërosol wordt ingeademd, twee kleppen gebouwd, die alternerend open gaan tijdens in- en uitademen.

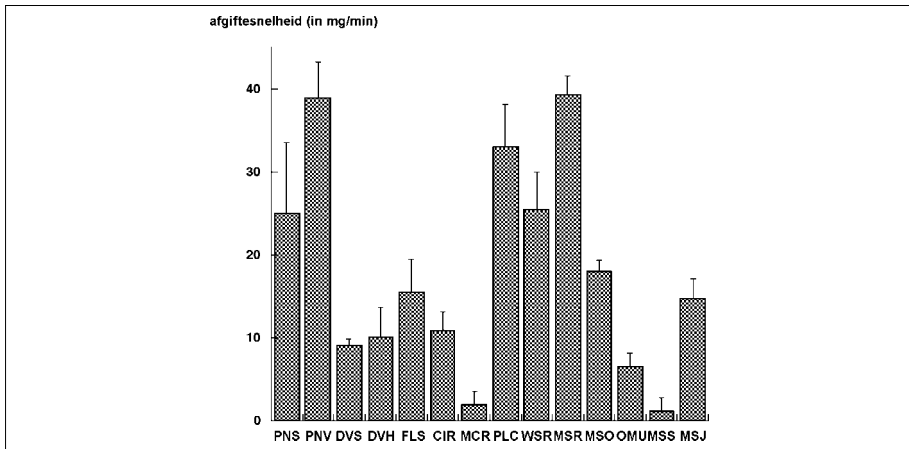
Meer geavanceerd is de zogenaamde 'adaptive aerosol delivery' (AAD) technologie, zoals die is ingebouwd in de HaloLite[®] of de ProDose[®] [10]. In dit ultrasone vernevelingssysteem wordt er alleen een aërosol wolk gegenereerd gedurende de eerste 50 % van de inhalatietijd. De tijdsduur waarover wordt afgegeven wordt bepaald aan de hand van het gemeten gemiddelde van de laatste drie voorgaande ademhalingscycli. De afgifte van de aërosol wordt dan ook aangepast aan veranderingen in het ademhalingspatroon. Verder geeft dit systeem via de LCD display een terugkoppeling betreffende de toegediende dosis, compliance en de inhalatie parameters. In figuur 4 wordt het HaloLite[®] AAD systeem getoond.

Alhoewel er, zoals reeds genoemd, grote bezwaren kleven aan het gebruik van vernevelaars, bieden ze ook enige voordelen. De formuleringen zijn in het algemeen simpel te maken wanneer het geneesmiddel kan worden opgelost. Hierdoor is ook therapie met niet voor inhalatie geregistreerde geneesmiddelen mogelijk, zoals bijvoorbeeld antibiotica bij cystic fibrose patiënten. Ook is de toepassing van vernevelaars bij het inhaleren van dispersies van liposomen en virale vectoren genoemd. Hierbij zou dan echter eerst uitgezocht moeten worden of deze constructen wel bestand zijn tegen de schuifkrachten in de jet vernevelaar of de ultrasone trillingen.

De prestaties van vernevelaars wordt meestal bepaald aan de hand van twee parameters: de deeltjesgrootteverdeling van de aërosol en de geneesmiddel-afgiftesnelheid ('drug output rate').

Behalve de eigenschappen van de vernevelaar worden deze twee parameters ook bepaald door de formulering van de vloeistof. Belangrijke fysische eigenschappen van de vloeistof zijn de viscositeit en de oppervlaktespanning. In principe dient iedere specifieke combinatie van een formulering (vloeistof) en een vernevelaar specifiek op deze twee parameters te worden getest voordat deze in de praktijk gebruikt worden, zoals blijkt uit het onderstaande voorbeeld van de verneveling van tobramycine [11].

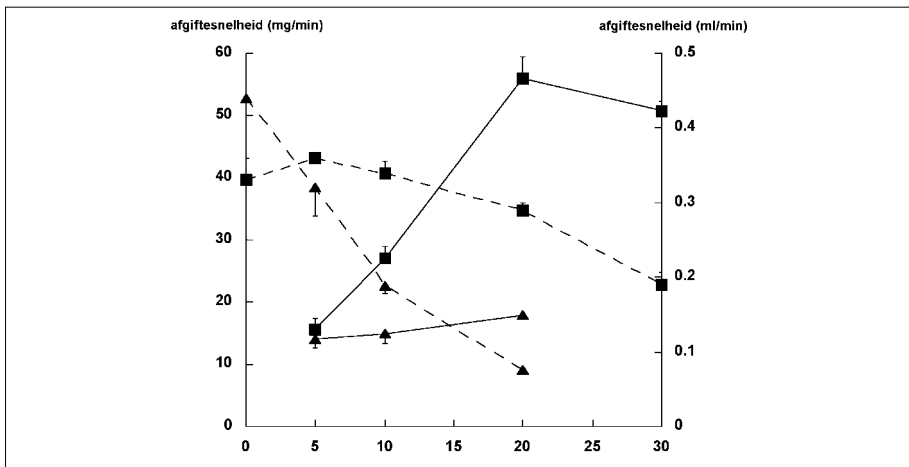
Tobramycine is een veel gebruikt antibioticum dat als inhalatieproduct wordt ingezet ter preventie van longinfecties bij patiënten met cystic fibrose. Om te onderzoeken of ook exacerbaties behandeld kunnen worden waarvoor een veel hogere dosis noodzakelijk is, werden verschillende vernevelaars en tobramycine oplossingen onderzocht. De deeltjesgrootteverdeling van de aërosolwolk lag voor alle onderzochte vernevelaars in het gewenste gebied, wanneer een 10% tobramycine-



FIGUUR 5 GENEESMIDDELAGFIFTESNELHEID VANUIT VERSCHILLENDE VERNEVELAARS VOOR EEN 10% TOBRAMYCINE OPLOSSING. DE AFKORTINGEN VERWIJZEN NAAR DE VERSCHILLENDE GETESTE VERNEVELAARS [12].

cine oplossing in water werd verneveld. Grote verschillen werden echter gevonden voor de afgiftesnelheid van het geneesmiddel, zoals te zien is in figuur 5.

Figuur 6 laat zien dat wanneer de concentratie tobramycine in de te vernevelen vloeistof toeneemt, dit niet automatisch leidt tot een verhoging van de afgiftesnelheid. De ultrasonische vernevelaar (Medix Sonic 2000®) kan een 30% tobramycine oplossing in het geheel niet meer vernevelen, terwijl de afgiftesnelheid van de 20%



FIGUUR 6 DE GEMETEN AFGIFTESNELHEID UIT TWEE VERNEVELAARS (■ : PORTA NEB VENSTREAM®, EN ▲ : MEDIX SONIC 2000®) IN MG TOBRAMYCINE PER MINUUT (DOORGETROKKEN LIJNEN) EN ALS VERNEVELD VOLUME PER MINUUT (ONDERBROKEN LIJNEN), VOOR OPLOSSINGEN MET VERSCHILLENDE CONCENTRATIES TOBRAMYCINE [13].

oplossing amper hoger ligt dan die van een 10% oplossing. De verklaring hiervoor is gelegen in het feit dat bij toenemende concentratie weliswaar de hoeveelheid geneesmiddel per gegenereerde druppel zal toenemen, maar het volume van de vloeistof dat verneveld wordt sterk afneemt.

De jetvernevelaar (Porta-Neb Ventstream®) die met de verschillende oplossingen is getest toont een maximum in de geneesmiddelafgifte bij een concentratie van 20%. Bij een concentratie van 30% is het volume dat wordt verneveld al weer zo sterk gedaald dat het effect van een hogere concentratie volledig wordt teniet gedaan.

De oorzaak voor de afname in het vernevelde volume ligt in de veranderde fysisch-chemische eigenschappen van de vloeistoffen. Zo is de viscositeit van een 20% tobramycine oplossing 3.2 mPa.s terwijl deze voor de 30% oplossing 6.7 mPa.s is, ook neemt de dichtheid toe van 1.11 tot 1.19 g/cm³.

Met doseringen van 600 en 1000 mg werden studies in patiënten uitgevoerd. In deze studies werd gevonden dat de biologische beschikbaarheid na pulmonale toediening slechts $9 \pm 6\%$ was. Voorts werd met de verkregen data een farmacokinetisch model ontwikkeld waarmee kon worden aangetoond dat de behandeling van exacerbaties met de huidige inhalatiemethoden niet mogelijk is, omdat de toe te dienen dosis tobramycine zodanig hoog is, dat de patiënt twee maal daags meer dan anderhalf uur zou moeten inhaleren.

DOSISAËROSOLEN

Dosisaërosolen (MDI's) bestaan in principe uit vier elementen: de canister, het doseerventiel, het drukventiel (actuator) en het mondstuk. Doseer- en drukventiel zijn meestal in één constructie verenigd. De geneesmiddelen zijn opgelost of gesuspenderd in het vloeibare drijfgas. Dit vloeibare drijfgas levert de energie voor de aërosolvorming. Tijdens het vrijmaken van de dosis uit het doseerventiel ontstaan hoge snelheden en verdampt het drijfgas snel. Hierdoor wordt de vloeistof gedispergeerd in de lucht en ontstaan uiteindelijk deeltjes van de gewenste grootte. De initiële druppelgrootte en snelheid zijn echter te hoog voor een effectieve depositie in de lagere luchtwegen, daarom zijn de verdamping en de afname van de deeltjessnelheid in mond en keel essentieel voor de longdepositie.

Alhoewel dosisaërosolen nog steeds de meest gebruikte inhalers zijn hebben ze toch een aantal nadelen:

- om een hoge longdepositie te krijgen is een goede hand-long coördinatie nodig.
- zelfs bij een optimale coördinatie en inhalatie zal de longdepositie niet boven de 20% komen.
- door de verdamping van de drijfgassen zal de patiënt een, als onplezierig ervaren, koud gevoel in de mondkeelholte waarnemen (het 'koude freon effect')

Het probleem van de hand-long coördinatie kan op twee manieren worden opgelost. In de 3M-autohaler hoeft de patiënt niet zelf (handmatig) de dosering te activeren, maar gebeurt dit automatisch wanneer de patiënt voldoende hard (≈ 2.5 l/min)

TABEL 1 EFFECT VAN NIET-VLUCHTIGE CO-SOLVENTIA OP DE AEROSOLWOLK VAN BECLO-METHASON DIPROPIONAAT FORMULERINGEN (DATA UIT REF.18).

FORMULERING (% w/w)				
BECLOMETHASON DIPROPIONAAT	0.424	0.424	0.424	0.424
ETHANOL	15.0	15.0	15.0	15.0
GLYCEROL	-	1.0	1.6	-
PEG 400	-	-	-	6.1
HFA 134A	84.6	83.6	83.0	78.5
FINE PARTICLE DOSE (mg)	65.9	51.8	45.7	27.5
MMAD (μm)	1.8	2.9	3.1	4.2
GSD* (μm)	2.2	2.3	2.3	2.5
* GEOMETRISCHE STANDAARD DEVIATIE				

door de inhalator inhaleert ('breath triggered'). Ook kunnen voorzetkamers (spacers) worden gebruikt waarin een dosis wordt afgevuurd voordat deze wordt geïnhaleerd. Deze hulpmiddelen introduceren vaak weer nieuwe problemen, zoals het verlies van geneesmiddel door adhesie aan de kamerwand als gevolg van elektrostatische oplading of het uitademen door de kamer.

Zoals reeds genoemd, kunnen de geneesmiddelen in de vloeibare drijfgassen zijn opgelost of gesuspenderd. Wanneer de geneesmiddelen opgelost zijn kunnen zeer kleine deeltjes worden gegenereerd, maar er moet zekerheid bestaan omtrent het in oplossing blijven van het farmacon. Indien het geneesmiddel niet volledig oplost, ontstaan er problemen met het in suspensie houden van het gemicroniseerde farmacon. Door 'Oswald-groei' kunnen grotere deeltjes ontstaan die niet alleen een slechte depositie vertonen maar ook het functioneren van de ventielen kunnen beïnvloeden. In zo'n geval kan men beter een drijfgas nemen waar het geneesmiddel in het geheel niet in oplost. Naast de drijfgassen worden co-solventia en oppervlakte actieve stoffen toegepast om de 'caking' te verminderen en de resuspendeerbaarheid van de suspensies te verbeteren.

De belangrijkste ontwikkeling van de afgelopen jaren was het vervangen van de chloorfluorkoolwaterstof (CFC) drijfgassen door de milieuvriendelijker hydroxyfluoroalkaan (HFA) drijfgassen [14-16]. Een beclomethason oplossing in HFA 134a is recent als dosis-aërosol op de markt gekomen (3M QVAR®). Vergeleken met de oude CFC suspensie levert de HFA oplossing een aërosol met een kleinere mediane deeltjesgrootte (MMAD: 1.1 μm vs. 3.5-4.0 μm). Uit figuur 2 blijkt duidelijk dat deze verkleining van de MMAD de penetratie in de long sterk zal verbeteren, de depositie-waarschijnlijkheid neemt echter af. De dosisvermindering bij omschakelen van de CFC formulering naar de HFA formulering zal dan ook slechts 50% bedragen [17].

Niet-vluchtige vloeistoffen kunnen worden ingezet om de aërosolwolk van een

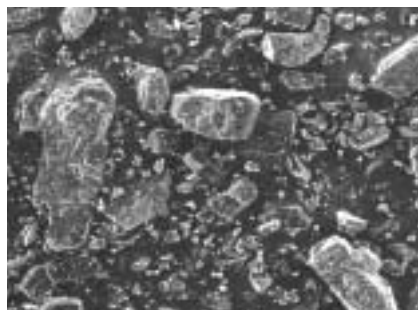
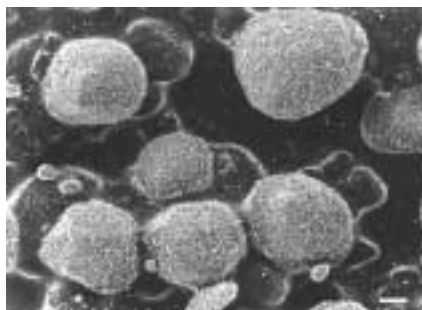
dosisaërosol te veranderen [16]. In tabel 1 zijn de effecten van co-solventia ethanol, glycerol en polyethyleenglycol 400 op de deeltjesgrootteverdeling van de aërosolwolk te zien.

DROOGPOEDER INHALATOREN

Droogpoeder inhalatoren (DPI) bestaan in principe uit 4 basiselementen:

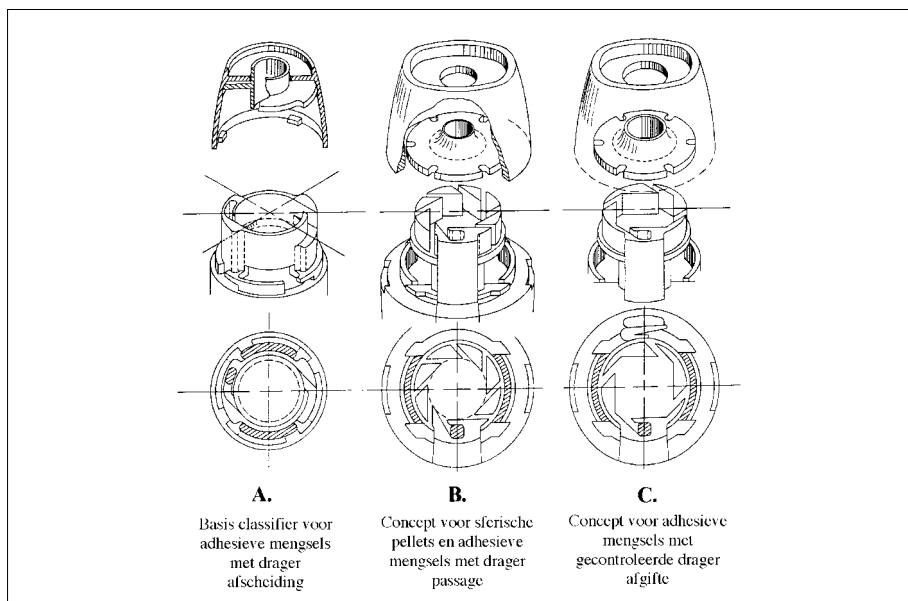
- de poedercontainer. Het poeder voor inhalatie kan zowel in een multi-dose systeem als in een single-dose systeem worden verwerkt. Voorbeelden van multi-dose systemen zijn de Turbuhaler® of Novolizer® waar het poeder als bulk in een vat zit (multi-dose reservoir). Deze systemen moeten naast de poedercontainer ook een doseersysteem bezitten. Multiple unit-dose inhalatoren zoals de Diskus® bevatten meerdere separate doseringen (bijvoorbeeld in een blister) in de inhaler. Tenslotte zijn er de single-dose inhalatoren waarin voor iedere dosering één dosis (bijvoorbeeld in een capsule) in het apparaat gebracht moet worden.
- een desintegratiesysteem. Dit zorgt er voor dat de poeders tot een aërosol in de lucht verdeeld worden, waardoor de aërosolwolk de gewenste deeltjesgrootte krijgt.
- het mondstuk kan gebruikt worden om de aërosol te richten. Maar biedt tevens de mogelijkheid om een schone luchtstroom ('sheath flow') rondom de wolk te genereren, waardoor de mond-keeldepositie wordt gereduceerd. Ook kan de weerstand van de inhalator verminderd worden door aanpassingen in het mondstuk.
- de poederformulering is het laatste element in de DPI. Alleen gemicroniseerde geneesmiddeldeeltjes kunnen diep in de long doordringen. Helaas zijn deze gemicroniseerde poeders slecht te verwerken en vertonen zij een zeer grote spreiding in doseergewicht voor vrijwel alle doseersystemen die in de DPI's worden toegepast. Om toch poeders te krijgen die verwerkt en gedoseerd kunnen worden maakt men gebruik van twee typen formulering: de 'zachte sferische pellet' en het 'adhesieve mengsel'. In figuur 7 zijn scanning elektronenmicroscopische opnamen van deze formuleringen te zien. De zachte sferische pellet bestaat uit puur gemicroniseerd geneesmiddel of een mengsel van gemicroniseerd genees-

FIGUUR 7 SCANNING ELEKTRONENMICROSCOPISCHE OPNAME VAN SFERISCHE PELLETS VAN BUDESONIDE (LINKS) EN EEN ADHESIEF MENGSEL VAN LACTOSE EN SALBUTAMOL (RECHTS).



middel met een gemicroniseerde hulpstof. Van deze gemicroniseerde poeders worden door specifieke meng- en/of zeeftechnieken grotere agglomeraten gemaakt op basis van cohesieve of adhesieve krachten. In de adhesieve mengsels wordt het gemicroniseerd geneesmiddel verdeeld over het oppervlak van relatief grote dragermaterialen (meestal lactose). Omdat in beide typen formuleringen de interactie tussen de verschillende deeltjes een grote rol spelen, zullen de fysisch-chemische (oppervlakte)eigenschappen van de verschillende stoffen bepalend zijn voor het gedrag van de formulering.

DPI's zijn door inhalatielucht aangedreven systemen. De inspiratoire flow bepaald in combinatie met de formulering en het gekozen desintegratieprincipe de uiteindelijke depositie van het geneesmiddel in de longen. Slechts een beperkt aantal DPI's maakt gebruik van een desintegratieprincipe in de inhaler. Voorbeelden zijn het 'gedraaide luchtkanaal' in de Turbuhaler® en de 'air-classifier' in de Novolizer®. In de Turbuhaler® vindt desintegratie plaats door herhaalde botsing van deeltjes tegen de wand van het luchtkanaal. In de air-classifier van de Novolizer® wordt gebruik gemaakt van een circulatiekamer waarin deeltjes door herhaalde botsing tegen de cilindrische wand van deze kamer (en tegen elkaar) effectief worden gedesintegreerd. Het evenwicht tussen de centrifugaalkracht die op de roterende deeltjes werkt, en de wrijvingskracht die de deeltjes in beweging houdt, kan zodanig worden ingesteld dat alleen deeltjes beneden een bepaalde diameter (massa) uit de circulatiekamer kunnen treden. Door de dimensies en het aan-



FIGUUR 8 TEKENINGEN VAN AIR-CLASSIFIERS UIT DE NOVOLIZER® MET VERSCHILLENDE EIGENSCHAPPEN.

tal luchtkanalen van de air-classifier te veranderen kan echter ook een langzame passage van de grotere (drager)deeltjes worden bereikt. De gemiddelde verblijftijd (circulatietijd) van de dragerdeeltjes kan zodanig worden ingesteld dat maximaal gebruik wordt gemaakt van de energie uit de ademplucht. Daardoor wordt een maximale FPF uit de formuleringen verkregen binnen de beschikbare inhalatietijd.

Figuur 8 laat tekeningen van verschillende air-classifiers zien. Door de dimensies en het aantal luchtkanalen in de air-classifier te veranderen kunnen inhalatoren met verschillende eigenschappen ontwikkeld worden. Zo kunnen grote dragerkristallen worden afgescheiden, en de verblijftijd en desintegratie efficiency ('fine particle fraction', FPF) worden geoptimaliseerd.

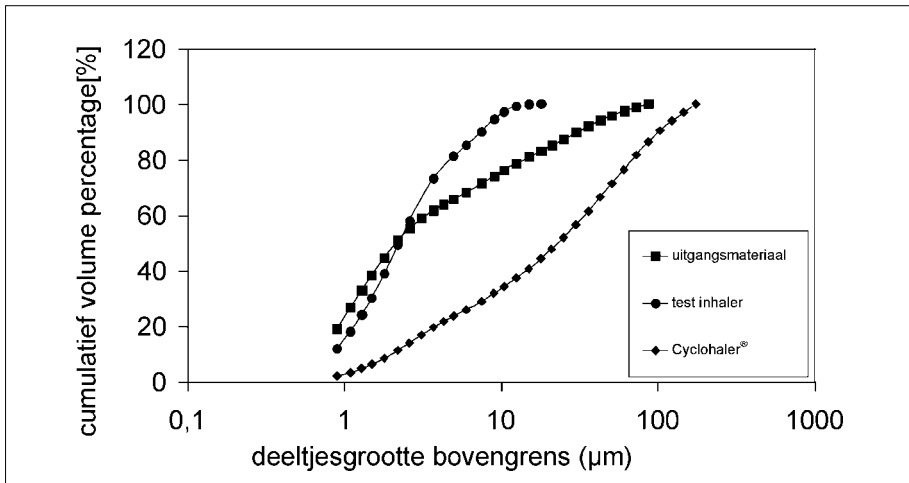
In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de voor- en nadelen van droogpoeder inhalatoren ten opzichte van dosisaërosolen.

De colistine inhalator voor cystic fibrose patiënten geeft een voorbeeld van de mogelijkheden die DPI's kunnen bieden en de effecten die formulering en inhalator kunnen hebben op de doelmatigheid van de inhalatietherapie [11]. In deze ontwikkeling werd gebruik gemaakt van gemicroniseerde colistine, met een gemiddelde deeltjesgrootte van 2.14 µm. Deze verdeling was breed, zoals uit figuur 9 blijkt.

Tijdens de ontwikkeling van deze inhalator bleek dat colistine (een cyclisch polypeptide antibioticum behorend tot de polymyxines) geen adhesieve interactie met lactose vertoont. Ook bleek dat met klassieke productiemethoden van dit materiaal geen sferische pellets gemaakt kunnen worden. Daarom werd een nieuwe inhalator ontwikkeld gebaseerd op het air-classifier desintegratie principe. In deze inhalator bevinden zich gevulde compartimenten met de dosering zodat het slechte stromingsgedrag geen invloed heeft op de doseernauwkeurigheid. De formulering die ontwikkeld werd bevatte naast 83.3% colistine 16.7% kristallijne lactose (106-150 µm). Deze lactose werkt als een 'sweeper' in de air-classifier waardoor de colistine niet aan de wand gaat zitten en er een efficiënte desintegratie van

Tabel 2 VOOR- EN NADELEN VAN DROOGPOEDER INHALATOREN TEN OPZICHTE VAN DOSISAÉROSOLEN.

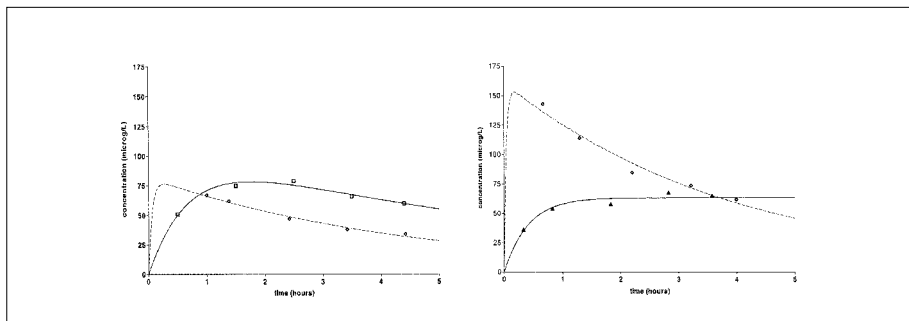
VOORDELEN	NADELEN
<ul style="list-style-type: none"> • GEEN DRIJFGASSEN • GEEN PROBLEMEN MET COÖRDINATIE • MINDER FORMULERINGS-PROBLEMEN • MINDER PROBLEMEN MET INSTABIELE FARMACA • HOGE LONGDEPOSITIE MOGELIJK • MINDER PROBLEMEN MET EXTRAC-TABLES OP DE EFFICIENCY VANUIT INHALATORCOMPONENTEN 	<ul style="list-style-type: none"> • WERKING AFHANKELIJK VAN INSPIRATOIRE FLOWCURVE • WEERSTAND IN DE INHALATOR • PROBLEMEN MET DOSISUNIFORMITEIT • DUURDER • EFFECTEN VAN OMGEVINGS-CONDITIES • NIET WERELDWIJD BESCHIKBAAR



FIGUUR 9 DEELTJESGROOTTEVERDELING VAN HET UITGANGSMATERIAAL VAN COLISTINE, DE AEROSOLWOLK DIE GEGENEREERD WORDT DOOR DE NIEUWE TESTINHALER MET DE NIEUWE FORMULERING EN DE AEROSOL DIE GEGENEREERD WORDT DOOR DE CYCLOHALER®.

agglomeraten plaatsvindt [19]. De air-classifier heeft een scheidingsgrens van ongeveer 15 µm (bij 60 l/min). Hierdoor blijven de lactosedeeltes achter in de kamer van de air-classifier. Maar ook de grotere colistinedeeltes blijven achter zoals uit figuur 9 blijkt. Door deze efficiënte afscheiding van de grotere deeltjes wordt de ongewenste keeldepositie van colistine sterk verminderd. Figuur 9 laat ook zien dat een zeer grote fractie van de colistinedeeltes in de aerosol zich in het voor inhalatie geschikt gebied bevindt (ongeveer 60%). Dit is in tegenstelling tot de aerosolwolk die met dezelfde colistine (zonder lactose) vanuit de Cyclohaler® gegenereerd kan worden.

In een *in vivo* studie in cystic fibrose patiënten werd de toediening van colistine



FIGUUR 10 COLISTINE PLASMASPIEGELS NA TOEDIENING VAN 25 MG COLISTINE SULFAAT VIA EEN DROOGPOEDER INHALATOR (ONDERBROKEN LIJN) EN NA TOEDIENING VAN 160 MG COLISTINE SULFOMETHATE VIA DE VERNEVELAAR (DOORGETROKKEN LIJN), ZOALS GEVONDEN BIJ TWEE REPRESENTatieve PATIËNTEN [11].

TABEL 3 MET EEN PULMONAAL ABSORPTIEMODEL BEREKENDE FARMACOKINETISCHE PARAMETERS NA PULMONALE TOEDIENING VAN 25 MG COLISTINE SULFAAT MET DE NIEUWE DROOGPOEDER INHALATOR EN NA TOEDIENING VAN 160 MG COLISTINE SULFOMETHATE VIA DE VERNEVELAAR.

PARAMETER	DROOGPOEDER INHALATOR 25 MG COLISTINE SULFAAT (n = 4)	VERNEVELAAR 160 MG COLISTINE SULFOMETH. (n = 5)
AUC ₀₋₄ (h · µg/l)	283.5 ± 87.2	165.9 ± 76.5
C _{max} (µg/l)	115 ± 45.8	51.0 ± 24.4
t _{max} (h)	0.4 ± 0.3	1.9 ± 1.2

sulfaat met het nieuwe droogpoeder inhalatiesysteem vergeleken met de momenteel gebruikelijke toediening van colistine sulfomethate oplossing via een vernevelaar. Na toediening werden onder andere de plasmaspiegels van colistine bepaald omdat deze representatief worden geacht voor de mate van depositie in de long. In figuur 10 wordt de plasmaspiegels na toediening van 160 mg vernevelde colistine sulfomethate en de plasmaspiegels na toediening van 25 mg colistine sulfaat als droog poeder van twee representatieve patiënten getoond. In tabel 3 staan de farmacokinetische parameters na beide toedieningen vermeld.

De nieuwe droogpoeder inhalator geeft een zeer sterk verbeterde longdepositie. De AUC na toediening van 25 mg colistine sulfaat via de DPI is hoger dan die na toediening van 160 mg colistine sulfomethate via de vernevelaar. Bovendien is de toedieningsduur vele malen korter, ongeveer 1 minuut tegenover ruim 30 minuten voor de verneveling. Tenslotte neemt de mobiliteit van de patiënt sterk toe omdat de nieuwe inhalator klein is en zaken als elektriciteit of een compressor, niet meer nodig zijn.

Een probleem met de in deze studie geteste poederformulering was dat er meer benauwdheid en hoesten optrad dan bij de verneveling. De oorzaak hiervan ligt waarschijnlijk in de nog te grove colistine die in deze studie gebruikt is.

Nieuw onderzoek richt zich op het verder optimaliseren van de deeltjesgrootteverdeling van de colistine, om ook deze bijwerking te minimaliseren.

NIEUWE INHALATOREN EN FORMULERINGEN VOOR SYSTEMISCHE GENEESMIDDELTOEDIENING

In het bijzonder de mogelijkheden om geneesmiddelen zoals peptiden en kleine eiwitten (als alternatief voor de injectie) per inhalatie systemisch toe te dienen waren een grote stimulans voor de ontwikkeling van nieuwe inhalatoren. In tabel 4 worden absorptiedata van peptiden en eiwitten gegeven [20]. De tabel toont duidelijk dat eiwitten met een molecuulgewicht tot ongeveer 20 kDa snel de alveolaire membraan passeren en systemisch worden opgenomen. Voor deze stoffen lijkt de pulmonale toediening dan ook een geschikte route. Maar ook voor andere middelen

zoals morfine of ergotamine kan de pulmonale route geschikt zijn.

Om ook de toediening van middelen met een smalle therapeutische breedte mogelijk te maken, dient de doseernauwkeurigheid toe te nemen en de variatie in

TABEL 4 ABSORPTIEDATA NA PULMONALE TOEDIENING VAN PEPTIDEN EN EIWITTEN. GEGEVENS UIT 20

SUBSTANCE (SPECIES)	MOLECULAR WEIGHT	ADMINISTRATION	FORMULATION	ABSORPTION PARAMETERS *
DDAVP (RAT)	1071 Da	AEROSOL	SOLUTION	84 % IN ADULT RATS; t_{max} 0,5-1 HR; 17-41 % IN YOUNG RATS
LEUPROLIDE CACETATE (HUMAN)	1209 Da	AEROSOL (MDI)	SOLUTION/ SUSPENSION	4-18 % INDEPENDENT OF FORMULATION
LEUPROLIDE ACETATE (DOG)	1209 Da	I.T. INSTILLATION#	SOLUTION	4.6-95% INCREASING WITH DEPOSITION DISTANCE FROM EPIGLOTTIS
HUMAN INSULIN (HUMAN)	5786 Da	AEROSOL (NEBULISED)	SOLUTION PH 7	20-25 % VS. SC INJECTION
HUMAN INSULIN (HUMAN)	5786 Da	AEROSOL (NEBULISED)	SOLUTION	75 % FOR SMOKERS; 25 % IN NON-SMOKERS; t_{max} 15-20 MIN
PTH-84 (RAT)	9418 Da	I.T. INSTILLATION	SOLUTION PH 5	> 20 %; t_{max} 15-90 MIN
G-CSF (HAMSTER)	18.6 kDa	I.T. INSTILLATION	SOLUTION PH 4	45 %; t_{max} 1-2 HR
INTERFERON-A (HUMAN)	19 kDa	AEROSOL (NEBULISED)	SOLUTION	t_{max} 2-16 HR; ABSORPTION < 5 %
INTERFERON A (RAT)	19 kDa	I.T. INSTILLATION	SOLUTION	> 56 %; t_{max} 3- 9 HR
GROWTH HORMONE (RAT)	22 kDa	I.T. INSTILLATION	SOLUTION	36 %
GROWTH HORMONE (RAT)	22 kDa	AEROSOL (NEBULISED)	SOLUTION	9-10 %; t_{max} 1-4 HR
DNASE I(RAT)	32 kDa	AEROSOL	SOLUTION	15 % ABSORPTION IN 24 HR
DNASE I (MONKEY)	32 kDa	AEROSOL	SOLUTION	< 2 %
PEROXIDASE (GUINEA PIG)	40 kDa	I.T. INSTILLATION	SOLUTION	0.1 – 4 %/HR ABSORPTION RATE
ANTITRYPSIN SHEEP)	52 kDa	AEROSOL (NEBULISED)	SOLUTION	50 % IN 50 HR LOST FROM PERIPHERAL LUNG; BIOAVAIL. 16 % VIA LYMPHATICS
ALBUMIN (HUMAN)	68 kDa	AEROSOL (NEBULISED)	SOLUTION	50 % IN 20 HR LOST FROM LUNG
ALBUMIN SHEEP)	68 kDa	BRONCHIAL CATHETER	SOLUTION	1 %/ HR LOST FROM LUNG
ALBUMIN (RAT)	68 kDa	I.T. INSTILLATION	SOLUTION	4-5 % IN 96 HR; t_{max} 16-24 HR.
IGG (RAT)	150 kDa	I.T. INSTILLATION	SOLUTION	1.5-1.8 % IN 192 HR., t_{max} 16 HR

*:DE RELatieve BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID IS GEGEVEN ALS HET PERCENTAGE VAN DE TOEGEDIENDE DOSIS. BIJ BESCHIKBAARHEDEN BOVEN DE 40 % IS VERMOEDELIIK SPRAKE VAN BEREKENINGEN OP BASIS VAN DE LONGDEPOSITIE FRACIE.
#I.T: INTRATRACHEAAL

biologische beschikbaarheid gereduceerd te worden. Dit is te realiseren door de reproduceerbaarheid van de depositie te verbeteren. Daartoe worden nieuwe inhalatoren ontwikkeld die een hoge reproduceerbaarheid bieden, zowel wat betreft de plaats van de absorptie als in de kwantitatieve omvang van de depositie. De noodzaak om ook nieuwe typen formuleringen te ontwikkelen komt voort uit een tweetal oorzaken. Zowel de vraag naar een verbeterde reproduceerbaarheid van de depositie als het gegeven dat er gecompliceerde chemische entiteiten zoals eiwitten toegediend moeten worden, spelen hierbij een rol.

Punten waarop de pulmonale toediening verbeterd moet worden, om adequate systemische toediening mogelijk te maken, zijn:

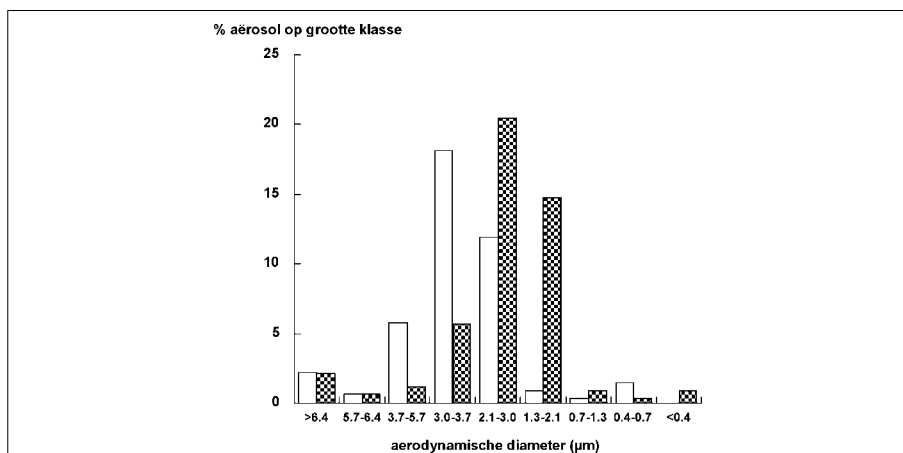
- de afgegeven dosering moet constant zijn en onafhankelijk van externe parameters zoals de inspiratoire flow.
- de kwaliteit (deeltjesgrootteverdeling) van de aërosol dient onafhankelijk te zijn van de inspiratoire flow.
- om een grote biologische beschikbaarheid te krijgen dient een groot deel van de deeltjes uit de aërosol in de alveoli te belanden. Daarom is de deeltjesgrootteverdeling van de aërosol van groot belang, de MMAD dient rond de 2 mm te liggen en de verdeling moet zeer smal zijn.
- het effect van de inspiratoire flowcurve op de longdepositie dient geminimaliseerd te worden. De aërosol moet alleen dan worden vrijgegeven wanneer de inhalatieweersomstandigheden adequaat is.

Voorbeelden van systemen die (deels) aan deze voorwaarden voldoen zijn de Innova[®], de AERx[®], of de AeroDose[®] [21].

De Innova[®] (ook wel Inhance[®] genoemd) is een droogpoeder inhalator die de inhalatie scheidt van de aërosolvorming. Gecomprimeerde lucht wordt door de blister gevoerd waarin het gemicroniseerde poeder zit. Door wervelingen in de lucht en botsingen treedt een effectieve desintegratie van de agglomeraten op. De aërosol wordt vervolgens in een kamer van 180 ml geblazen. Nadat de aërosol de kamer heeft gevuld, kan de patiënt middels een rustige en diepe inhalatie de wolk inademen. Voordelen van dit systeem zijn het feit dat er een poederformulering gebruikt kan worden (stabiliteit) en het feit dat het een mechanisch systeem is waar geen elektrisch aangedreven componenten in zitten. Een nadeel is het verlies dat ontstaat door adhesie van deeltjes aan de wand van de kamer.

In het AERx[®] systeem wordt een nauwkeurig gedoseerde vloeistof vanuit een blister door een polymere film geperst waarin gaatjes van 1 mm zitten. Dit gebeurt op het moment dat de micro-elektronica in het systeem de juiste inhalatieweersomstandigheden meten. Door de combinatie van een nauwkeurige dosering, reproduceerbare deeltjesgrootteverdeling van de aërosol, en controle van de inhalatieweersomstandigheden, kan een reproduceerbare depositie verkregen worden. Voorts kunnen data betreffende de inhalatie opgeslagen worden zodat zorgverleners feedback krijgen betreffende de wijze van gebruik. In figuur 11 is de deeltjesgrootteverdeling van de aërosol weergegeven zoals die wordt gegenereerd door de AERx[®].

In het AeroDose[®] systeem wordt ook van een vloeibare formulering gebruik



FIGUUR 11 DEELTJESGROOTTEVERDELING VAN DE AEROSOLWOLK VANUIT EEN AERx[®], GEMETEN DOOR BEPALING VAN HET EIWITGEHALTE (OPEN BALKEN) OF EEN RADIOACTIEF LABEL (DICHTE BALKEN) OP DE VERSCHILLENDE SCHOTELS VAN EEN ANDERSEN CASCADE IMPACTOR [22].

gemaakt. De vloeistof wordt geperst door een vibrerende geperforeerde metaalmembraan. Hierdoor ontstaat de aerosol met een gecontroleerde deeltjesgrootte. Het genereren van de aerosol wordt door de inhalatie gestart en inhalatieparameters kunnen elektronisch worden opgeslagen. Een belangrijk nadeel van zowel de AERx[®] als de AeroDose[®] is het feit dat er veel elektronica in de systemen zitten. Dit maakt ze kwetsbaar en duur.

Formuleringen voor peptiden en eiwitten zijn er enerzijds op gericht om het eiwit te stabiliseren en anderzijds om de verwerkbaarheid en aerosolvorming te verbeteren.

De belangrijkste mechanismen die de activiteit van waterige eiwitoplossing verminderen, zijn aggregatie, verlies van tertiaire structuur (denaturatie) en chemische ontledingsreacties zoals deamidatie of hydrolyse. Hulpstoffen die gebruikt kunnen worden om de eiwitten in oplossing te stabiliseren zijn onder andere surfactants (voorkomen van aggregatie), buffers (reduceren van hydrolyse) en suikers. De grote verscheidenheid aan eiwitten maakt het echter noodzakelijk om voor ieder apart eiwit weer een nieuwe stabiele formulering te ontwikkelen. Naast stabilisatie van de eiwitten, moet daarbij uiteraard ook rekening worden gehouden met eventuele toxische effecten van de hulpstoffen in de longen. Deze laatste eis beperkt het aantal mogelijke hulpstoffen sterk.

Wanneer de eiwitten of peptiden in vaste vorm worden toegediend, dan zal het eiwit moeten worden gestabiliseerd. Voor de meeste kleinere peptiden zal dit zonder meer mogelijk zijn. Zij kunnen dan ook met klassieke formuleringstypen zoals de sferische pellet en het adhesieve mengsel verwerkt worden. Voor grotere eiwitten is dit veel lastiger, vaak zal alleen al het droogproces ernstige schade aan het eiwit veroorzaken. Deze eiwitten zullen dan ook in een stabiliserende matrix moe-

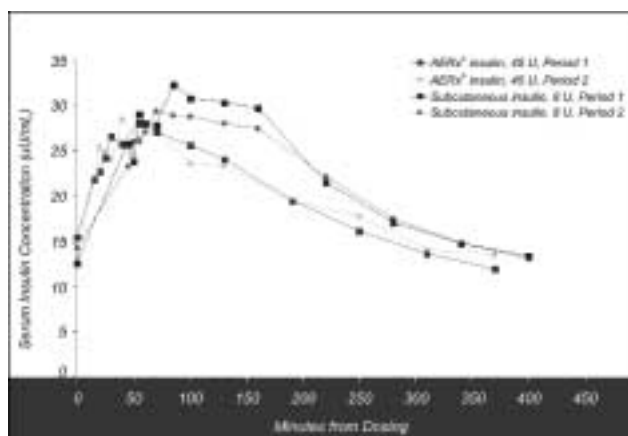
ten worden ingebouwd. In het bijzonder suikerglazen lijken een geschikte matrix voor eiwitten maar ook eiwitten, aminozuren, of polymeren (zoals PVP en PEG) zijn beschreven. De suikerglastechnologie waarbij eiwitten monomoleculair worden ingebouwd in een amorfe (en niet-reducerende) suiker zoals trehalose of inuline, wordt onder andere toegepast in de insulineformulering voor de Innova®.

Om de aërosolvorming te verbeteren wordt gebruik gemaakt van deeltjes met een zeer lage dichtheid. Zoals uit vergelijking 1 blijkt zal de lage dichtheid er toe leiden dat er grotere geometrische diameters gebruikt kunnen worden terwijl het deeltje toch de gewenste aërodynamische eigenschappen heeft. Deeltjes met een lage dichtheid kunnen onder andere gemaakt worden met spreedroogtechnieken of sprei-vriesdroogtechnieken. Een voorbeeld van dit type formulering zijn de 'large porous particles' waarin dipalmitoyl-fosfatidylcholine (de oppervlakteactieve stof uit de alveolaire lining vloeistof) wordt verwerkt als belangrijkste matrixvormer [23].

De pulmonale toediening van insuline is reeds in een vergevorderd stadium van ontwikkeling. Insuline is een relatief klein eiwit (5.8 kDa) dat snel de alveolaire membraan kan passeren. Anderzijds is het echter ook een middel met een smalle therapeutische breedte. Daarom moeten er voor dit eiwit speciale inhalatoren gebruikt worden [24].

Pulmonale toediening lijkt een geschikt alternatief voor de injectie om controle van de glucosespiegel na de maaltijd te realiseren. Zowel met de Innova® en het AERx® systeem zijn inmiddels fase twee studies in zowel type I als type II diabetici afgerond [25-27].

In figuur 12 wordt de insulinespiegel na parenterale en pulmonale toediening van insuline in type I diabetici getoond. De figuur laat zien dat de absorptiesnelheid vanuit de long zelfs iets hoger is dan na subcutane toediening. Anderzijds is de biologische beschikbaarheid beduidend lager (15-20%). Rokers mogen niet aan de stu-



FIGUUR 12 GEMIDDELDE (n = 20) SERUM INSULINE CONCENTRATIE NA PULMONALE TOEDIENING VAN INSULINE PER AERx[®] OF NA SUBCUTANE INJECTIE AAN TYPE I DIABETICI. BEIDE TOEDIENINGEN WERDEN IN ALLE PATIËNTEN IN DUPLO UITGEVOERD [28].

dies meedoen omdat in deze patiëntengroep de biologische beschikbaarheid sterk is verhoogd (tot soms 75%). De reproduceerbaarheid van de beschikbaarheid is echter hoog waardoor deze systemen toch veilig gebruikt kunnen worden. De conclusies uit de fase 2 studies met het Exubera[®] (de Innova[®] met insulineformulering) luiden dan ook:

- de effectiviteit van de pulmonaal toegediende insuline is vergelijkbaar met conventionele subcutane toediening.
- de kans op een hypoglycaemisch incident is vergelijkbaar voor pulmonaal en subcutaan toegediende insuline.
- de pulmonaal toegediende insuline is veilig en heeft geen effect op de pulmonale functies.

Inmiddels lopen er studies gedurende meer dan twee jaar zonder dat er problemen bij de patiënten optreden.

CONCLUSIE

Samengevat kan worden gesteld dat de pulmonale route een geschikte toedieningsroute lijkt voor veel geneesmiddelen. Het ontwerp van de inhalator en de gebruikte formulering zijn echter van groot belang om de toediening succesvol te laten verlopen. Zeker wanneer systemische absorptie gewenst is kennen de huidige systemen een te grote variatie in longdepositie. Toekomstige systemen zullen een lagere variatie en hogere patiënt-robuustheid moeten vertonen om aantrekkelijk te zijn voor geneesmiddeltoediening bij grote groepen patiënten. Mogelijkheden voor verbetering kunnen liggen in de toepassing van elektronisch gestuurde systemen of in geavanceerde mechanische ontwerpen. Gezien de snelle ontwikkelingen op dit onderzoeksterrein zullen de komende jaren nieuwe inhalatoren en formuleringen met verbeterde biologische beschikbaarheid en verbeterde reproduceerbaarheid van de depositie beschikbaar komen.

REFERENTIES

1. *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology* (Ed. Hickey AJ), Marcel Dekker Inc., New York, 1992
2. *Inhalation delivery of therapeutic peptides and proteins* (Eds. Adjei AL, Gupta PK) Marcel Dekker Inc., New York, 1997
3. de Boer AH, Molema G, Frijlink HW. Pulmonary drug delivery: delivery to and through the lung, in: *Drug targeting, Organ-specific strategies* (Eds. Molema G, Meijer, DKF), pp. 53-87, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2001
4. Patton JS. Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs, *Adv Drug Del Rev* 19: 3-36 1996
5. Schulz H. Mechanisms and factors affecting intrapulmonary particle deposition: implications for efficient inhalation therapies. *Pharm Sci Technol Today* 1: 336-344 1998
6. Yu J, Chien Y. Pulmonary drug delivery: physiologic and mechanistic aspects. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 14: 395-453 1997
7. Niven RW. Delivery of biotherapeutics by inhalation aerosol. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 12: 151-231 1995
8. Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. Academic Press New York, 1963.
9. Le Brun PPH, de Boer AH, Heijerman HGM, Frijlink HW. A review of technical aspects of drug nebulization. *Pharm World Sci* 22: 75-81 2000
10. Lawrence RN. Intelligent inhalares for systemic administration? *Drug discovery Today* 6: 445-446 2001
11. Le Brun PPH. *Optimization of antibiotic inhalation therapy in cystic fibrosis*. Thesis University of Groningen, 2001
12. Le Brun PPH, de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Heijerman HGM, Frijlink HW. Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 1: the choice of a nebulizer. *Int J Pharm* 189: 205-214 1999
13. Le Brun PPH, de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Heijerman HGM, Frijlink HW. Inhalation of tobramycin in Cystic fibrosis. Part 2: Optimization of the tobramycin solution for a jet and an ultrasonic nebulizer. *Int J Pharm* 189: 215-225 1999
14. Vervaet C, Byron PR. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. *Int J Pharm* 186: 13-30 1999
15. Malik S, Washington C, Purewal TS. Solution and adsorption behaviour of lecithin surfactants in CFC suspensions: a light scattering study in aerosol propellants. *Int J Pharm* 186: 63-69 1999
16. Keller M. Innovations and perspectives of metered dose inhalers in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm* 186: 81-90 1999
17. Tashkin DP. Extra-fine corticosteroid aerosols from hydrofluoroalkane-134a metered dose inhalers. *Chest* 115: 316-318 1999
18. Brambilla G, Ganderton D, Garzia R., Lewis D, Meakin B, Ventura P. Modulation of aerosol clouds produced by pressurised inhalation aerosols. *Int J Pharm* 186: 53-61 1999
19. de Boer AH, Frijlink HW, Heijerman HGM, Le Brun PPH. Powder formulation for inhalation. Patent PCT/NL01/00133
20. Adjei AL. Clinical development of inhaled peptides and proteins, in: *Inhalation delivery of therapeutic peptides and proteins*, Adjei AL, and Gupta PK, (eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1997, 771-814
21. Corkery K. Inhalable drugs for systemic therapy. *Resp Care*, 45, 831-835, 2000.
22. Gonda I, Schuster JA, Rubsamen RM, Lloyd P, Cipolla D, Farr SJ. Inhalation delivery systems with compliance and disease management capabilities. *J Contr Rel* 53: 269-274 1998
23. Vanbever R, Mintzes JD, Wang J, Nice J, Chen D, Batycky R, Langer R, Edwards DA. Formulation and physical characterization of large porous particles for inhalation. *Pharm Res* 16: 1735-1742 1999
24. Patton JS, Bukar J, Nagarajan. Inhaled insulin. *Adv Drug Del Rev* 35: 235-247 1999
25. Cefalu W, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 134: 203-207 2001

26. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S-L, Gelfand RA. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of concept study. *Lancet* 357: 331-335 2001
27. Ellen EF. Inhaled insulin. *Hippocrates* 14: 2000
28. Kipnes M, Otulana B, Okikawa J, Farr S, Jendle J, Thippahawong J, Schwartz S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of pulmonary insulin delivered via the AERx insulin diabetes management system in type I diabetics, Presented at the 36th EASD Annual Meeting, Jerusalem, Israel, September 2000

Harm Tiddens (1956) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam, alwaar hij in 1985 het artsendiploma behaalde. Na zich te hebben gespecialiseerd tot kinderarts in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht en het St. Elisabeth Gasthuis in Tilburg (1991), is hij zich verder gaan specialiseren tot kinderlongarts in het Sofia Kinderziekenhuis te Rotterdam (1991-1994) bij de vgroep Pediatric Respiratory Medicine, onder supervisie van Prof. JC de Jongste. Sinds 1994 is Harm Tiddens staflid bij deze vakgroep. Bovendien maakt hij deel uit van het kinder IC-team. Bij professor de Jongste is hij tevens in 1998 gepromoveerd op het onderwerp: "Structure and function of chronically inflamed human airways". Harm Tiddens is oprichter, lid en voorzitter van verschillende werkgroepen, stichtingen en commissie's op het gebied van longaandoeningen (bij kinderen). Voorts doet hij consultancy werk bij de R&D afdeling Pathogenesis van Chiron.

HAWM Tiddens

INLEIDING

Veel longaandoeningen kunnen het beste worden behandeld met medicamenten die als een aërosol worden toegediend. Hiermee kan immers een gunstige ratio worden verkregen tussen de lokale concentraties in de long en de systemische belasting. Toedieningssystemen voor medische aërosolen zijn complex. De formulering van het medicament, ontwerp van het toedieningssysteem maar vooral patiëntgebonden factoren bepalen de effectiviteit van de behandeling. De focus van dit artikel ligt op de depositie van medische aërosolen.

De depositie van een aërosol toedieningssysteem is mede nodig om de waarde van dat systeem voor de behandeling van een patiënt te kunnen inschatten. Voor elke medische aërosol moet er informatie zijn over de volgende aspecten. Ten eerste: de aërosolkarakteristieken. In het laboratorium kunnen met een veelheid aan technieken aërosolkarakteristieken bepaald worden. Belangrijke karakteristieken zijn de 'Mass Median Aerodynamic Diameter' (MMAD) oftewel de mediane deeltjesgrootte en de geometrische standaarddeviatie (GSD) welke de spreiding van deeltjesgrootte aangeeft. Met behulp van deze gegevens kan de aan de patiënt toe te dienen dosis worden ingeschat. Depositiestudies zijn vervolgens nodig om een brug te slaan tussen het laboratorium en klinische studies. Deze studies vinden in een laboratoriumsetting plaats en geven een antwoord op de vraag waar en hoeveel van het medicament in de patiënt terecht komt. De derde schakel in de keten wordt gevormd door klinische studies. Hiermee worden de veiligheid en effectiviteit van het medicament in gezonde proefpersonen en patiënten onderzocht. Een klinische studie geeft een relatief gunstig resultaat. Patiënten worden immers nauwkeurig geïnstrueerd en gecontroleerd. Therapietrouw van de patiënt in een studie is beter dan in het echte leven. Daarom is het ook altijd nodig om de klinische effectiviteit ook in de dagelijkse praktijk te beoordelen. Al de bovenstaande informatie is nodig om de plaats te kunnen bepalen van een aerosol toedieningssysteem. Equivalentie tussen twee aërosol toedieningsystemen kan alleen bewezen worden als alle bovenstaande aspecten adequaat zijn onderzocht. Dit is meestal niet het geval. Verantwoorde vervanging van een specialité door een generiek aërosol toedieningssysteem is dan ook in de huidige markt meestal niet mogelijk. Vaak wordt er met depositiegegevens geschermd om aannemelijk te maken dat een generiek product dezelfde eigenschappen heeft als de specialité. Depositiestudies alleen geven echter onvoldoende informatie om equivalentie te kunnen bewijzen.

Gebruikte afkortingen

CFC-BDP = chlorofluorocarbon-beclomethason

COPD = chronisch obstructief longlijden

D = dimensie

DPI = droogpoeder inhalatoren

GSD = geometrische standaard deviatie

HFA-BDP = hydrofluoroalkaan-beclomethason

MMAD = Mass Median Aerodynamic Diameter

PET = positron emission tomography

pMDIs = pressurized metered dose inhalers

SAINT-model = Sophia Aerosol Infant Nose Throat model

SPECT = single photon emission computed tomography

DEPOSITIE

Met depositiestudies kunnen de volgende vragen worden beantwoord: ten eerste kan er gemeten worden hoeveel van het medicament uiteindelijk in de long terecht komt. Ten tweede kan er gemeten worden hoeveel van het medicament in de mond-keelholte of maag terecht komt. Dit is belangrijk omdat dit lokale bijwerkingen kan geven. Bij gebruik van een 'pressurized metered dose inhalers' (pMDI) zonder voorzetskamer kan de oropharyngeale depositie oplopen tot 70% (Kim *et al*, 1987). Bij inhalatie uit een droog poederinhalatoren (DPI) blijft door de noodzakelijke krachtige inhalatie zeker 60 tot 70% van het medicament in de mond-keelholte achter (Newman *et al*, 2000). Hoge oropharyngeale depositie kan met name bij inhalatiesteroïden lokale bijwerkingen geven als candidiasis en heesheid. Ten derde kan met depositiestudies het distributiepatroon van het medicament in de long worden gemeten. Dit laatste aspect is de laatste jaren meer in de belangstelling gekomen. Morfologische afwijkingen bij ziektes als astma, chronisch obstructief longlijden (COPD) en cystic fibrosis kennen immers een eigen distributie over de bronchiaalboom en longparenchym. De morfologische afwijkingen bij deze aandoeningen zijn vooral in de perifere luchtwegen gelokaliseerd (Kuwano *et al*, 1993), (Tiddens *et al*, 2000), (Tiddens *et al*, 1995). Het totale wandoppervlak van perifere luchtwegen van een volwassene is ongeveer 120 m². Dit betekent dat een voldoende grote massafractie van het medicament in de perifere luchtwegen terecht moet komen om lokaal een voldoende hoge concentratie van het medicament te bereiken. Om die perifere luchtwegen te bereiken zijn kleine deeltjes nodig (Leach *et al*, 1998). Kleine deeltjes hebben immers een grotere kans om de bovenste luchtwegen te passeren waar de stroomsnelheid van de lucht hoog is en vaak een turbulent stroomprofiel aanwezig is. Dit is helemaal het geval wanneer er sprake is van centrale luchtwegpathologie. Bij kinderen is dit probleem nog groter. De luchtwegen van kinderen zijn immers nauwer dan bij volwassenen. Hierdoor is er bij kinderen tijdens rustademhaling een hogere flowsnelheid in de centrale luchtwegen. Nauwe

luchtwegen gecombineerd met de hoge flowsnelheid heeft tot gevolg dat er relatief meer medicament in centrale luchtwegen zal deponeren. Het is belangrijk te beseffen dat veel depositiestudies zijn gedaan bij gezonde vrijwilligers. Het spreekt vanzelf dat het depositiepatroon bij een gezonde vrijwilliger anders is dan bij een patiënt met longproblemen. Depositiegegevens bij gezonde vrijwilligers mogen dan ook niet geëxtrapoleerd worden naar patiënten met longproblemen.

2D-GAMMA SCINTIGRAFIE

De meest gangbare techniek om depositie te meten is de 2-dimensionale (2D) gamma-scintigrafie (Newman *et al*, 2001). Hierbij wordt een kleine hoeveelheid radioactief tracer molecuul fysiek gekoppeld aan het geneesmiddel. Het radionuclide dat meestal wordt gebruikt is ^{99m}Tc . De totale stralenbelasting voor de patiënt is ongeveer 15% van die van een normale thoraxfoto. Bij een inhomogene depositie kunnen echter lokaal hot spots aanwezig zijn. Wat hier de risico's van zijn is niet goed bekend. Belangrijk bij de 2D-gamma-scintigrafie is dat het tracer molecuul goed aan het medicament gekoppeld moet zijn en dus dezelfde weg volgt als het medicament. Deze binding moet dus altijd gevalideerd worden met een cascade impactor meting. Hiermee kunnen de deeltjes op fysische wijze op massa worden gescheiden. De distributie van het radionuclide moet proportioneel zijn aan het actieve medicament. Er zijn methodieken voor handen om medicamenten in pMDIs en DPI te labelen. Na inhalatie worden met een 2D-gammacamera opnamen gemaakt van de distributie van het met ^{99m}Tc gelabelde medicament. Scantijden voor de longen liggen rond de 100 seconden. Het verkregen signaal moet gecorrigeerd worden voor attenuatie en verstrooiing van de gammastralen als ze door het lichaam reizen. Voor volwassenen ligt de accuraatheid van 2D-gamma-scintigrafie om de totale longdepositie van een medicament te bepalen tussen de 90 en 110%. De ruimtelijke resolutie is matig (ongeveer 12 mm). 2D-gamma-scintigrafie is veel minder geschikt om de ruimtelijke distributie van het geïnhaleerde medicament te bepalen. Om een idee te krijgen van de regionale distributie wordt de long in 2 (binnenste 1/3, buitenste 2/3) of 3 zones (centraal, intermediair, perifeer) ingedeeld. Daar opnamen plaatsvinden in 2 dimensies is niet goed vast te stellen hoe het medicament over de verschillende generaties van de bronchiaalboom verdeeld is.

3-D IMAGING

Er zijn 2 methodieken om 3D-depositie informatie te verkrijgen (Fleming *et al*, 2001). Met 'single photon emission computed tomography' (SPECT) wordt gebruik gemaakt van een gamma stralende radioisotoop zoals ^{99m}Tc . Validatie dient dan ook op dezelfde manier plaats te vinden als bij de 2D-gamma-scintigrafie. De opnames worden nu gemaakt met een of meer roterende camera's. Met een computer wordt de 3D-distributie van het gelabelde medicament gereconstrueerd. Met 'positron emission tomography' (PET) wordt gebruik gemaakt van een positron straler. Hierbij wordt het tracer molecuul (^{18}F of ^{11}C) geïncorporeerd in het medicament. Deze techniek is complex en uitgebreide validatie is noodzakelijk.

De scantijd van SPECT is afhankelijk van het aantal camera's en ligt tussen de 1 en 10 minuten. De ruimtelijke resolutie van SPECT is gelijk aan die van 2D-gamma-scintigrafie. De resolutie van PET is beter (6mm). SPECT en PET geven een beter beeld van de ruimtelijke distributie van het geïnhalerde medicament. Met SPECT kan de long in maximaal 10 concentrische zones worden verdeeld.

PHARMACOKINETIEK STUDIES

Bovengenoemde technieken hebben als nadeel dat de patiënt wordt blootgesteld aan radioactiviteit en dat complexe apparatuur en berekeningen nodig zijn. Om de totale longdosis van een medicament te bepalen kan ook gebruik worden gemaakt van farmacokinetiek studies (Derendorf *et al*, 2001), (Soria *et al*, 1998). Hierbij wordt resorptie via de maag-darmtractus geblokkeerd met geactiveerde kool. Als referentie voor de absolute biologische beschikbaarheid wordt gebruik gemaakt van een intraveneus toegediende referentiedosis. Door een radioactieve tracer aan het medicament te binden kan deze techniek gecombineerd worden met 2D- of 3D-gamma-scintigrafie. Deze farmacokinetiek studies hebben als voordeel dat zowel informatie over longdosering als over systemische belasting wordt verkregen. Nadeel van deze methode is dat het nauwelijks informatie geeft over het distributiepatroon van het medicament over de longen.

MODELSTUDIES

Het doen van studies met radioactiviteit bij kinderen stuit in vele delen van de wereld op ethische bewaren. Er moest dus gezocht worden naar alternatieve methodes om het gebruik hiervan tot een minimum te beperken (Everard, 1994). In het Sophia Kinderziekenhuis hebben we om die reden het 'Sophia Aerosol Infant Nose Throat' (SAINT) model ontwikkeld (Janssens *et al*, 2001). Dit is een anatomisch correct model van de bovenste luchtwegen van een 9 maanden oud kind. Met een filter dat subglottisch is gepositioneerd kan de totale hoeveelheid medicament worden gemeten die anders in de longen zou zijn gekomen (= longdosis). Met dit model werd de invloed op de longdosis van deeltjesgrootte, ademhalingsfrequentie en ademteugvolume onderzocht. Dit model verschaft waardevolle informatie om klinische studies te ontwerpen. Anatomische modellen zijn ook ontwikkeld voor volwassenen.

COMPUTERMODELLEN

Een model is een empirische interpretatie van een wiskundig systeem. Er zijn diverse computermodellen ontwikkeld waarmee de invloed van een aantal variabelen op de longdepositie kan worden bestudeerd Finlay *et al*, 1998. In een dergelijk computer model is alles wat we over het gedrag van aerosolen in de longen weten op een logische manier aan elkaar gekoppeld. Hoewel een model een vereenvoudiging betekent van de werkelijkheid zijn ze in toenemende mate belangrijk omdat hiermee een groot aantal simulaties gedaan kunnen worden die in de praktijk moeilijk uitvoerbaar zijn. Uiteindelijk blijft een beperkt aantal validatieproeven bij patiënten noodzakelijk.

DEPOSITIE EN PATIËNTEN

Voor de interpretatie van longdepositie-gegevens is het belangrijk dat deze worden uitgedrukt als percentage van de Europese labelclaim (= dosis op etiket). In sommige studies wordt het resultaat uitgedrukt als percentage van bijvoorbeeld 'metered dose'. De 'metered dose' is bij poederinhalatoren lager dan de labelclaim door verlies van medicament in het apparaat. Het is verder belangrijk te beseffen dat de depositiegegevens vooral gelden voor de proefpersonen en niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere patiëntengroepen. Factoren als leeftijd, het soort en de ernst van de longpathologie, training en dergelijke zijn zeer bepalend voor het resultaat. Bij jonge kinderen hangt de longdepositie van inhalatiesteroïden toegediend met een pMDI-voorzetkamer vooral af van de coöperatie van het kind (Janssens *et al*, 2000). Door bewegingsonrust is er een grote kans dat er een incomplete aansluiting ontstaat tussen masker en gezicht waardoor al snel geen medicament meer uit de voorzetkamer wordt gemobiliseerd (Amirav *et al*, 2001). Verder hangt de longdepositie af van het 'tidal volume' van het kind. De longdosis van de budesonide-nebuhaler en van de fluticasone-babyhaler neemt af bij toename van de inspiratoire flows en bij toename van het teugvolume (Janssens *et al*, 2001). De longdepositie van inhalatiesteroïden toegediend met een plastic voorzetkamer is afhankelijk van de elektrostatiche lading (Janssens *et al*, 2000), (Kenyon *et al*, 1998), (Wildhaber *et al*, 1996), (Wildhaber *et al*, 1996). Zo blijkt dat de longdosis van kleine deeltjes sterk verminderd is voor fluticasone toegediend met een elektrostatic geladen plastic Babyhaler (Janssens *et al*, 2001) Metalen voorzetkamers kunnen niet elektrostatic geladen worden. De longdepositie van de metalen budesonide-nebuhaler is 36% onder optimale omstandigheden (Thorsson *et al*, 1998). De elektrostatiche lading van plastic voorzetkamers kan effectief worden geëlimineerd door deze tenminste wekelijks te wassen in een sopje en deze vervolgens aan de lucht te laten drogen (Janssens *et al*, 2000), (Kenyon *et al*, 1998). De longdepositie van de 'detergent-coated' fluticasone-babyhaler en fluticasone-volumatic zijn 16% en 37% (Wildhaber *et al*, 2000).

De longdepositie is verder sterk afhankelijk van de deeltjeskarakteristieken van de pMDI. Zo is bijvoorbeeld de longdosis van het chlorofluorocarbon-beclomethason (CFC-BDP) en van extra fijn hydrofluoroalkaan (HFA)-BDP toegediend middels een aerochamber aan het SAINT model respectievelijk 4 en 25% (Janssens *et al*, 2000). De gevonden waarden liggen in lijn met de 37% long depositie bij kinderen van 5 tot 7 jaar die ^{99m}Tc gelabeld HFA-BDP inhaleerde middels een autohaler (Devadason *et al*, 2001). De maximale longdepositie van HFA-BDP bij oudere kinderen en volwassenen is meer dan 50% (Devadason *et al*, 2001), (Leach *et al*, 1998).

Voor poederinhalatoren is het depositiepatroon sterk afhankelijk van het inspiratoire flowprofiel en het ontwerp van de inhaler (Dekhuijzen, 1998). Bij een te lage inspiratoire flow daalt de massa-output en stijgt de MMAD. Deze flow afhankelijkheid wordt bepaald door de inhalator en het medicament. Voor een en dezelfde inhalator is de flowafhankelijkheid voor luchtwegverwijders substantieel anders dan voor inhalatiesteroïden. Gegevens over flowafhankelijkheid van luchtwegverwijders mogen dus niet geëxtrapoleerd worden naar inhalatiesteroïden. Tevens

kunnen er voor een en hetzelfde medicament grote verschillen in depositie bestaan tussen de pMDI en DPI toedieningsvorm. Voor het klinische effect is flowafhankelijkheid vooral belangrijk voor inhalatiesteroiden. Grote deeltjes hebben immers een geringe kans om de perifere luchtwegen, welke de belangrijkste target vormen, te bereiken. Alle poederinhalatoren met inhalatiesteroiden die op de Nederlandse markt commercieel verkrijgbaar zijn, hebben een flow afhankelijk van 30 tot 60 liter/min. Om deze reden dienen poederinhalatoren niet gebruikt te worden bij patiënten die niet voldoende of niet-reproduceerbare inspiratoire flows kunnen genereren. Dit geldt voor kinderen jonger dan 8 jaar (Bisgaard *et al*, 1994), patiënten met spierzwakte, of voor patiënten met sterk verminderde longfunctie. Voor poederinhalatoren als budesonide-Turbuhaler wordt een longdosis geclaimed van 20 tot 27% van de metered dosis (Borgstrom *et al*, 1994; Newman *et al*, 2000; Wildhaber *et al*, 1998). Voor fluticasone-discus ligt dit waarschijnlijk rond de 12% van de nominale dosis.

CONCLUSIE

De effectiviteit van medicamenten als inhalatiesteroiden hangt met name af van de longdosis en van het distributiepatroon van die longdosis over de longen. Er zijn diverse methodieken ontwikkeld om de longdosis van geïnhaleerde medicamenten te bepalen. Elk van deze methoden kent zijn voor- en nadelen. Gegevens over longdepositie vormen een cruciaal onderdeel voor het optimaal kunnen toepassen van inhalatietherapie van diverse medicamenten. Effectiviteitstudies zijn echter essentieel om de klinische waarde van inhalatietherapie te bepalen. Er zijn grote verschillen in longdepositie en depositiepatroon tussen DPIs en de pMDIs zelfs als deze hetzelfde medicament bevatten. Op grond van deze depositiegegevens is het waarschijnlijk dat er ook verschillen in klinische effectiviteit zullen zijn. Dergelijke verschillen of equivalentie kunnen echter alleen met adequaat ontworpen klinische studies bewezen worden.

REFERENTIES

- Amirav I, Newhouse MT: Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001;108:389-394.
- Bisgaard H, Pedersen S, Nikander K: Use of budesonide turbuhaler in young children suspected of asthma. *Eur Respir J* 1994;7:740-742.
- Borgstrom L, Bondesson E, Moren F, Trofast E, Newman SP: Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J* 1994;7:69-73.
- Dekhuijzen PN: [Inhaler therapy for adults with obstructive lung diseases: powder or aerosol?]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-1374.
- Derendorf H, Hochhaus G, Mollmann H: Evaluation of pulmonary absorption using pharmacokinetic methods. *J Aerosol Med* 2001;14:S9-17.
- Devadason SG, Heang T, Walker SL, Turner SW, Troedson R, Le Souef PN: Distribution of 99mTc-HFA-BDP inhaled via autohaler in children. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163.
- Everard ML: Studies using radiolabelled aerosols in children. *Thorax* 1994;49:1259-1266.

- Finlay WH, Stapleton KW, Zuberbuhler P: Variations in predicted regional lung deposition of salbutamol sulphate between 19 nebulizer types. *J Aerosol Med* 1998;11:65-80.
- Fleming JS, Conway JH: Three-dimensional imaging of aerosol deposition. *J Aerosol Med* 2001;14:147-153.
- Janssens HM, de Jongste JC, Fokkens WJ, Robben SGF, Wouters K, Tiddens HAWM: The sophia anatomical infant nose-throat (SAINT) model: a valuable tool to study aerosol deposition in infants. *J Aerosol Med* 2001; Accepted for publication.
- Janssens HM, de Jongste JC, Tiddens HAWM: Five fold reduction in lung dose from a static spacer with HFA-fluticasone: a study in an infant upper airway model. *Allergie* 2001.
- Janssens HM, Heijnen EM, de Jong VM, Hop WC, Holland WP, de Jongste JC, Tiddens HA: Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. *Eur Respir J* 2000;16:850-856.
- Janssens HM, Krijgsman AM, Verbraak AFM, Hop WCJ, de Jongste JC, Tiddens HAWM: Fine particle size improves lung deposition of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161.
- Janssens HM, Krijgsman AM, Verbraak AFM, Hop WCJ, de Jongste JC, Tiddens HAWM: Influence of tidal volume and respiratory rate on aerosol deposition from 4 pMDI-spacer combinations. Submitted 2001.
- Kenyon CJ, Thorsson L, Borgstrom L, Newman SP: The effects of static charge in spacer devices on glucocorticosteroid aerosol deposition in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998;11:606-610.
- Kim CS, Eldridge MA, Sackner MA: Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:157-164.
- Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC: Small airways dimensions in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;148:1220-1225.
- Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ: Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12:1346-1353.
- Newman SP, Pitcairn GR, Hirst PH: A brief history of gamma scintigraphy. *J Aerosol Med* 2001;14:139-145.
- Newman SP, Pitcairn GR, Hirst PH, Bacon RE, O'Keefe E, Reiners M, Hermann R: Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. *Eur Respir J* 2000;16:178-183.
- Soria I, Harrison LI, Machacek JH, Cline AC, Stampone PA: Beclomethasone relative availability of oral versus inhaled beclomethasone dipropionate from an HFA-134A metered dose inhaler. *Biopharm Drug Dispos* 1998;19:297-302.
- Thorsson L, Edsbacker S: Lung deposition of budesonide from a pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Eur Respir J* 1998;12:1340-1345.
- Tiddens HAWM, Koopman LP, Lambert RK, Elliott WM, Hop WCJ, van der Mark TW, de Boer WJ, de Jongste JC: Cartilaginous airway wall dimensions and airway resistance in cystic fibrosis lungs. *Eur. Respir. J.* 2000;15:735-742.
- Tiddens HAWM, Pare PD, Hogg JC, Hop WCJ, Lambert R, de Jongste JC: Cartilaginous airway dimensions and airflow obstruction in human lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995;152:260-266.
- Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, Hayden MJ, Everard ML, Summers QA, LeSouef PN: Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax* 1996;51:985-988.
- Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, James R, Dufty AP, Fox RA, Summers QA, LeSouef PN: Electrostatic charge on a plastic spacer influences the delivery of salbutamol. *Eur. Respir. J.* 1996;9:1943-1946.
- Wildhaber JH, Devadason SG, Wilson JM, Roller C, Lagana T, Borgstrom L, LeSouef PN: Lung deposition of budesonide from turbuhaler in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1998;157:1017-1022.
- Wildhaber JH, Janssens HM, Pierart F, Dore ND, Devadason SG, LeSouef PN: High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:389-393.

Kees Neef studeerde Farmacie in Groningen alwaar hij in 1978 het apothekersdiploma behaalde. In 1983 promoveerde hij bij Prof. dr DKF Meijer op een farmacologisch – farmacokinetisch onderwerp met quaternaire ammoniumverbindingen in de hoofdrol. In 1983 jaar werd gestart met de opleiding tot ziekenhuisapotheker in het St. Antoniusziekenhuis te Nieuwegein. Tijdens zijn opleiding heeft hij vier maanden stage gelopen in het Millard Fillmore Hospital en het Buffalo General Hospital Buffalo (New York). Bij Prof.dr RW Jelliffe, University of Southern California, School of Medicine, Laboratory of Applied Pharmacokinetics, Los Angeles heeft hij in 1991-1992 en 1995 diverse klinisch-farmacologische werkstages gedaan met als aandachtsgebied Populatie Farmacokinetiek. Vanaf 1986 was hij 2^e apotheker in resp. Zutphen en Enschede. Vanaf 1998 is hij hoofd van de ziekenhuisapothek van het Medisch Spectrum Twente te Enschede.

Zijn aandachtsgebieden zijn het klinisch-farmaceutisch laboratorium, (wetenschappelijk) onderzoek naar geneesmiddelen werkzaam bij de ziekte van Parkinson en de PK-PD relaties van antibiotica. Hij is opleider en geregistreerd als klinisch-farmacoloog en bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie. Voor deze vereniging is hij lid van de landelijke visitatiecommissie voor de opleiding tot klinisch farmacoloog.

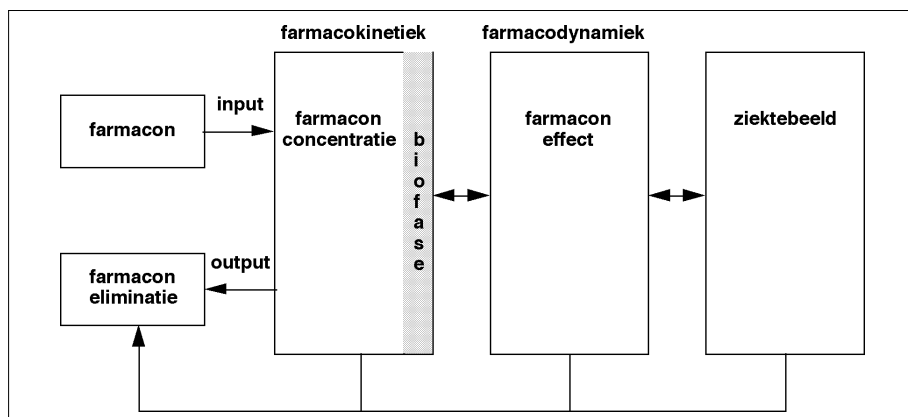
Hij is sinds 1995 lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en mede-eindredacteur van het boek Algemene Farmacotherapie.

INTRODUCTIE

FARMACOKINETIEK

De farmacokinetiek beschrijft de absorptie, de distributie, het metabolisme en de eliminatie van farmaca. Het doel van farmacokinetiek is te beschrijven welke lotgevallen het farmacon ondergaat in het lichaam vanaf de inname of de toediening tot en met de eliminatie. Bij intraveneuze toediening is er geen sprake van absorptie: het farmacon wordt rechtstreeks in de bloedbaan gebracht. Bij alle andere toedieningewegen is er sprake van een of andere vorm van absorptie, waarbij de mate van absorptie kan variëren van 0 - 100%.

Na de absorptie volgt de distributie- of verdelingsfase, waarin het farmacon zich verdeelt over de diverse compartimenten van het lichaam. Indien er sprake is van absorptie vanuit het maagdarmkanaal zal het farmacon altijd eerst de lever passeren. Hier vindt een eerste extractie van het farmacon uit de bloedbaan plaats (het zgn first-pass effect). Direct hierna kunnen de enzymsystemen in de lever starten met de metabolisering van het farmacon. Oxidatie, demethylering, hydroxylering, sulfatering, glucuronidering zijn de processen die hier plaatsvinden. De fractie van het farmacon die ongemetaboliseerd de lever verlaat is daarna beschikbaar voor interactie met de receptor. De biologische beschikbaarheid (F) ligt dus altijd tussen 0 en 1, de grenzen inbegrepen. De biologische beschikbaarheid geeft dus aan welke fractie van het farmacon beschikbaar komt voor interactie met de receptor. Een en ander is zichtbaar gemaakt in figuur 1.



FIGUUR 1 RELATIE TUSSEN GENEESMIDDELAGIFTE EN DOSIS, FARMACOKINETIEK, FARMACODYNAMIEK EN KLINISCH EFFECT MET DE NADRUK OP DE BIOFASE; NAAR NEEF EN VINKS, 2000.

Als laatste stap in de cyclus wordt het farmacon geëlimineerd. De extractie door de lever is al een wijze van eliminatie. Het overige gedeelte van de eliminatie wordt uitgevoerd door de nier.

Na de farmacokinetische fase, waarvan de laatste stap de biofase is, volgt de farmacodynamische fase, de interactie van het farmacon met de receptor, waardoor uiteindelijk de farmacologische respons zal ontstaan. (Neef en Vinks, 2000). In dit hoofdstuk richten we ons alleen op de long als plaats waar lokaal de werking optreedt of waar de absorptie plaatsvindt. Wat is nu de relatie tussen farmaconafgifte en dosis, farmacokinetiek, farmacodynamie en klinisch effect bij absorptie via de long? We kunnen twee soorten werking onderscheiden als we de pulmonale toedieningweg bekijken

- lokale werking
- systemische werking

Bij de lokale werking vindt er geen absorptie plaats, de concentratie ter plekke is belangrijk en de farmacokinetiek bestaat slechts uit het concentratieverloop lokaal.

Bij een gewenste systemische werking is de mate van absorptie belangrijk. Er wordt 1%, 10% of misschien wel 100% van de toegediende dosis geabsorbeerd. De mate van absorptie en de bijbehorende biologische beschikbaarheid is dan ook vaak het voornaamste criterium voor de keuze van de toedieningsroute.

VOOR- EN NADELEN VAN ABSORPTIE VIA DE LONG

Het voordeel van absorptie via de long wordt veroorzaakt doordat het grote oppervlak, de hoge mate van vascularisatie en een goede doorbloeding. Bovendien is het longweefsel sterk permeabel.

Omdat er bij toediening via de long vrijwel geen first-pass effect optreedt, leidt een toediening via de longen tot snelle absorptie van het farmacon en daarmee tot een vrijwel momentaan effect. Hiermee is deze snelle absorptie systemisch vergelijkbaar met het effect van een intraveneuze injectie:

- snelle start van de werking
- korte werkingsduur

De korte werkingsduur kan een nadeel zijn, zeker als het farmacon zelf een korte halfwaardetijd heeft. Daarom kan het nodig zijn verlengd afgevend ('sustained release') preparaten te ontwikkelen. Sustained release preparaten zijn preparaten waarbij door een speciaal afgiftemechanisme het farmacon op gereguleerde wijze vrijkomt uit de matrix.

Een nadeel van de toediening via het longweefsel kan zijn dat er lokaal weefselbeschadiging optreedt. Het farmacon zelf of de hulpstoffen waarmee het geformuleerd is kunnen de structuur van het longweefsel aantasten. Oppervlakteactieve verbindingen zijn in dezen berucht om hun schadelijk effect.

LOKALE WERKING	SYSTEMISCHE ACTIVITEIT
β-AGONISTEN	INSULINE
CORTICOSTEROIDEN	TESTOSTERON
DNA'SE	OESTROGENEN
α-ANTITRYPSINE	GROEIHORMONEN
ANTIBIOTICA	PTH
IMMUNOGLOBULINES	CALCITONINE
	IMMUNOGLOBULINES
	CYTOKINES/CHEMOKINES

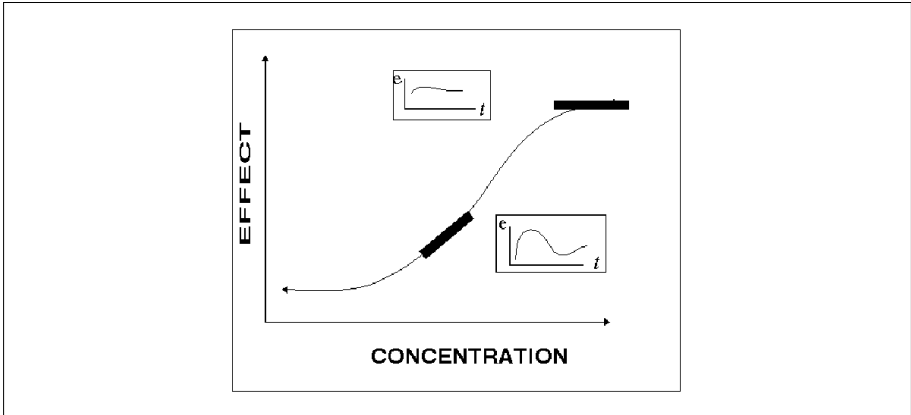
TABEL 1 FARMACA DIE PULMONAAL (KUNNEN) WORDEN TOEGEDIEND VOOR LOKALE EN/OF SYSTEMISCHE WERKING

WELKE FARMACA WORDEN PULMONAAL TOEGEDIEND?

Ook hier maken we weer de indeling naar lokale werking en systemische activiteit. Om in aanmerking te komen voor lokale pulmonale toediening moet de formulering aan bepaalde eisen voldoen. Hieraan is in hoofdstuk 3 aandacht geschonken. Deeltjesgrootte en depositie zijn de sleutelwoorden hierbij. Voor de systemische toediening komt er meer kijken dan de formulering alleen. Het molecuul moet wel geschikt zijn om getransporteerd te kunnen worden over de pulmonale membranen. Bij kleine moleculen (<500 Dalton) levert dit meestal geen problemen op, want deze stoffen penetreren ook goed in andere membranen. Het zijn juist de grote moleculen (zie tabel 1) die slecht door de gastro-intestinale en andere membranen penetreren of in de maag door het maagzuur worden geïnactiveerd of ontleed, of waarvan het first-pass effect zo hoog is dat orale toediening resulteert in een onaanvaardbaar lage biologische beschikbaarheid.

RELATIE FARMACOKINETIEK – FARMACODYNAMIEK

Na de farmacokinetische fase volgt de farmacodynamische fase, de interactie met de receptor. In de dagelijkse praktijk is deze interactie vaak niet direct zichtbaar. We spreken dan ook van therapeutische eindpunten of surrogaatparameters. Wat is het klinisch effect of het therapeutisch eindpunt van een bloeddrukverlagend middel? Is dit de -direct zichtbare- bloeddrukdaling of is dit de lange termijn overleving van de patiënt? De discussie hierover is nog steeds gaande en maakt steeds een prominent onderdeel uit van de beoordelingsprocedure van de effectiviteit van nieuwe farmaca. Vooralsnog ligt de nadruk op de relatie toegediende dosis, de bloedspiegel die hiervan het gevolg is en als resultaat hiervan het gemeten effect. Als stelling kan geponereerd worden dat elke relatie tussen een concentratie bij de receptor en het gemeten effect op die receptor beschreven kan worden door een sigmoidale E_{\max} relatie (figuur 2). Dit maakt dat alle andere gevonden modellen



FIGUUR 2 CONCENTRATIE - EFFECTCURVE. DE INGEZETTE FIGUREN LATEN ZIEN HOE HET EFFECT KAN VARIËREN BIJ EENZELFDE CONCENTRATIEVERLOOP OP EEN VERSCHILLENDE PUNT OP DE EFFECTCURVE.

in de farmacodynamiek modificaties zijn van het E_{\max} model, of dat de geanalyseerde concentratie een dusdanig bereik heeft dat slechts een deel van de complete curve zichtbaar wordt.

De basis modellen in de farmacodynamiek zijn op dit moment de modellen: lineair, E_{\max} , sigmoïdaal E_{\max} , groei-afsterving, direct en indirect. De parameters die de vorm van de gevonden curve bepalen zijn naast de concentratie (of eventueel de dosis als de dosis-concentratie curve lineair is) de E_{\max} , het maximale effect, meestal relatief op 100% gesteld, de EC_{50} , de concentratie waarbij 50% van het maximale effect bereikt wordt, de Hill-coëfficiënt, het getal dat de steilheid van de curve weergeeft.

In het groei-afstervingsmodel voor bijvoorbeeld antibiotica is de λ (lambda) de groeisnelheid van de bacterie, bij afwezigheid van antibiotica.

Al deze modellen zijn directe modellen. Indirecte modellen zijn modellen waarbij het effect niet direct gecorreleerd is aan de concentratie van het farmacon, maar waarbij het farmacon bijvoorbeeld een klier aanzet tot de afgifte van een endogene stof, die dan direct het effect veroorzaakt.

Ter illustratie is hieronder te zien hoe de relatie farmacokinetiek - farmacodynamie (PK-PD) gebruikt kan worden bij het gebruik van antibiotica. Als farmacokinetische parameters van het farmacon worden de volgende parameters gehanteerd:

- V_d fictief verdelingsvolume
- k_{el} eliminatiesnelheidsconstante
- $t_{el\ 1/2}$ eliminatie halfwaardetijd
- Cl klaring
- F biologische beschikbaarheid
- k_{abs} absorptie snelheidsconstante

- $t_{abs\ 1/2}$ absorptie halfwaardetijd
- C_{max} maximale concentratie na 1 gift
- AUC oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve dat boven de MIC ligt

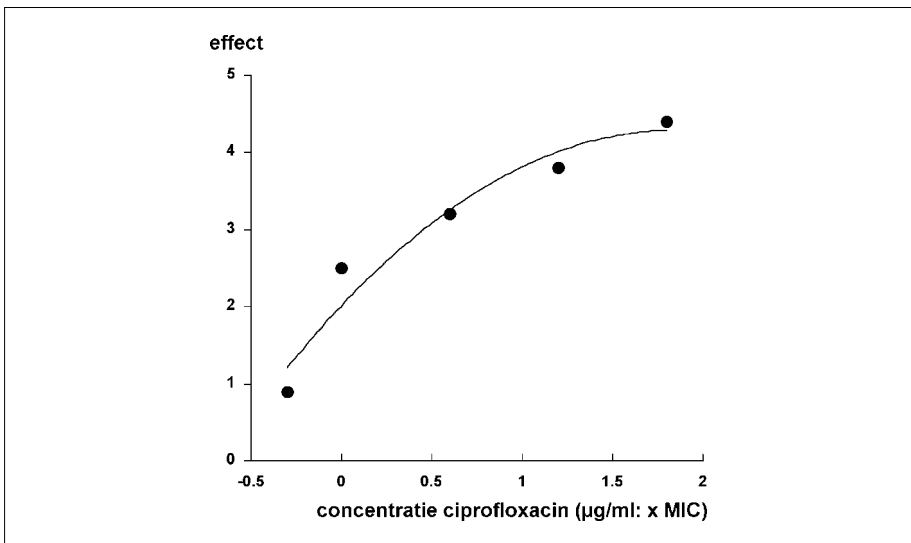
Als farmacodynamische parameters zijn van belang:

- E_{max} het maximale effect
- λ de groeisnelheid van een bepaalde bacterie(soort)
- γ (Hill-coëff) steilheid van de effectcurve
- EC_{50} de concentratie met 50% van het maximale effect
- MIC minimale remmende concentratie van het farmacon bij een bepaald microörganisme
- PAE post-antibiotisch effect

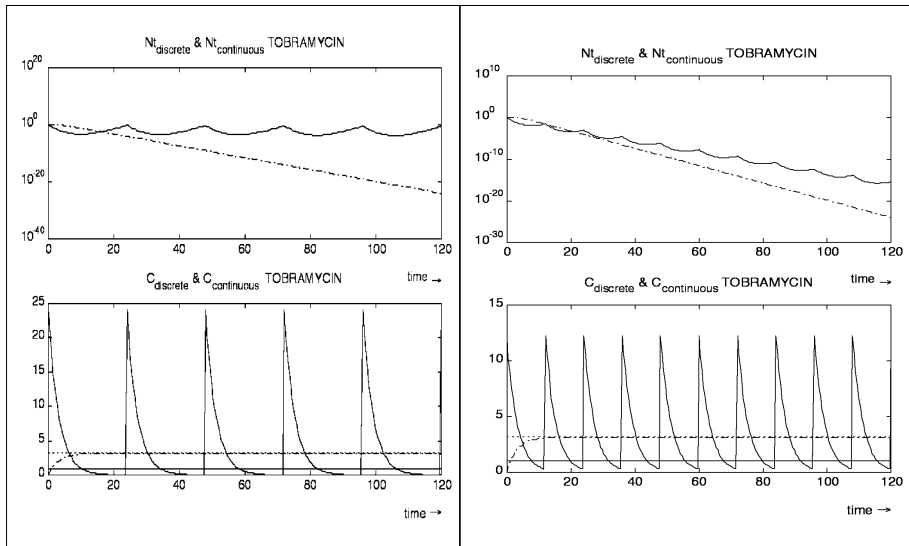
In figuur 3 zien we voor ciprofloxacine de curve die de relatie aangeeft tussen de concentratie en het effect (het bacteriedodend vermogen). In dit geval is dit een curve in de vorm van een hyperbool. Hoe hoger de concentratie des te groter is het effect.

Voor antibiotica kunnen als farmacodynamische uitkomst parameters de volgende surrogaat parameters onderscheiden worden:

- koortsdagen



FIGUUR 3 CONCENTRATIE - EFFECTCURVE VOOR CIPROFLOXACINE OP EEN PSEUDOMONAS BACTERIE. HET EFFECT IS UITGEDRUKT ALS DECIMALE REDUCTIE VAN DE BACTERIE.



FIGUUR 4 EFFECT - TIJD EN CONCENTRATIE - TIJDCURVES VAN TOBRAMYCINE OP EEN PSEUDOMONAS BACTERIE. IN DE BOVENSTE FIGUREN IS DE AFSTERVING TE ZIEN BIJ CONTINUE TOEDIENING (GESTIPPSELDE LIJN) EN BIJ INTERMITTERENDE TOEDIENING (ONONDERBROKEN LIJN). IN DE ONDERSTE FIGUREN ZIJN DE CONCENTRATIE - TIJDCURVES TE ZIEN VOOR CONTINUE EN INTERMITTERENDE TOEDIENING. DE LINKER FIGUREN BIJ ÉÉNMAAL DAAGS DOSERING, RECHTS TWEEEMAAL DAAGS.

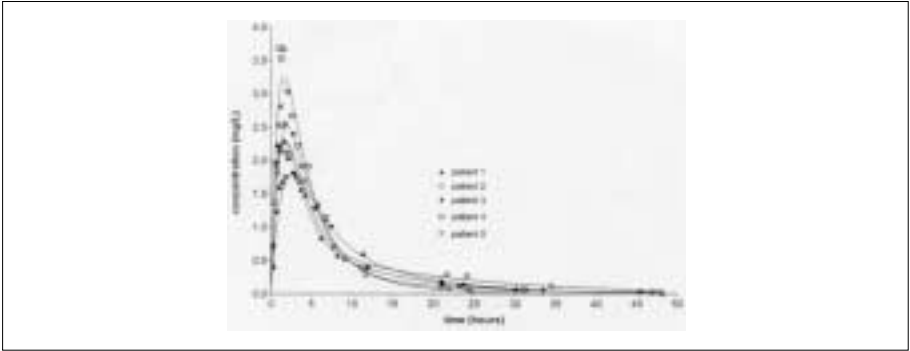
- C_{max} : MIC
- AUC
- $t > MIC$

Als echte effect parameters worden beschouwd:

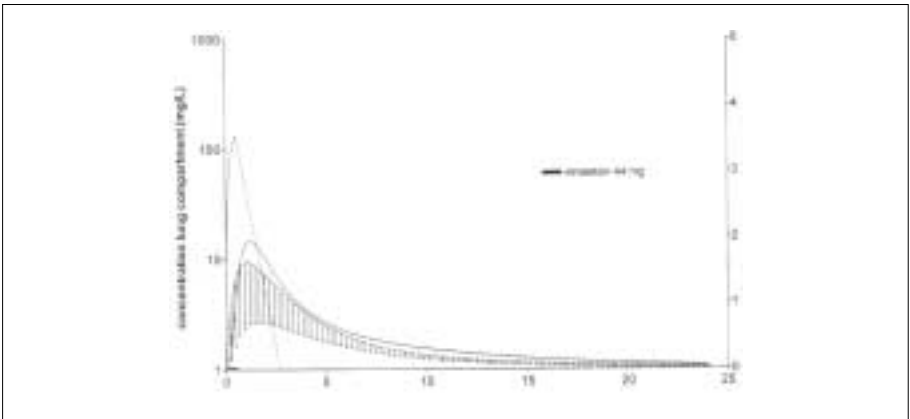
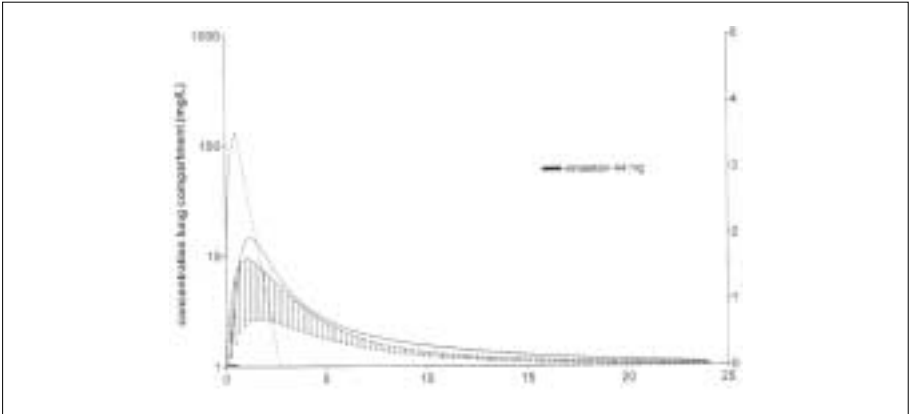
- bacteriële eradicatie
- klinische genezing

Ter illustratie is in figuur 4 zichtbaar gemaakt het *in vitro* effect van tobramycine op pseudomonas bacteriën. Tobramycine is een aminoglycoside, waarvan de concentratie-werkingscurve eenzelfde vorm heeft als die van ciprofloxacine. In de onderste plaatjes is het verloop van de concentratie tobramycine in plasma zichtbaar gemaakt bij intermitterende en bij continue toediening bij een éénmaal daags en een tweemaal daags regime. In de bovenste twee plaatjes is het verloop van het aantal micro-organismen zichtbaar gemaakt bij de vier doseerregimes.

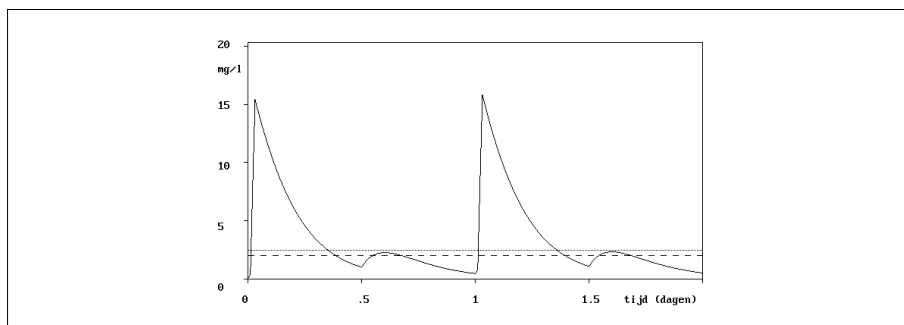
Le Brun (2001) heeft de tracheale toediening van tobramycine bestudeerd. In figuur 5 is het concentratieverloop van tobramycine in plasma beschreven na inhalatie van doses van 652 tot 1112 mg. Hoewel tobramycine niet via het darmslijm-



FIGUUR 5 INDIVIDUELE SERUMCONCENTRATIE - TIJDCURVES VOOR 5 CF-PATIËNTEN NA INHALATIE VAN 652 - 1112 mg TOBRAMYCINE; UIT LEBRUN, 2001.



FIGUUR 6 COMPUTERSIMULATIE VAN SERUMCONCENTRATIES EN LONGWEEFSELCONCENTRATIES NA INHALATIE VAN 44 mg RESP 67 mg TOBRAMYCINE; UIT LEBRUN, 2001.



FIGUUR 7 SERUMCONCENTRATIE - TIJDCURVE VOOR TOBRAMYCINE NA GECOMBINEERDE PULMONALE EN INTRAVENEUZE TOEDIENING (2 X 80 mg + 1 X 300 mg PER DAG, RESP). DE GESTIPPELDE LIJN GEEFT DE MAXIMALE DOELCONCENTRATIE AAN, DE ONONDERBROKEN HORIZONTALE LIJN GEEFT DE NEFROTOXISCHE CONCENTRATIE AAN.

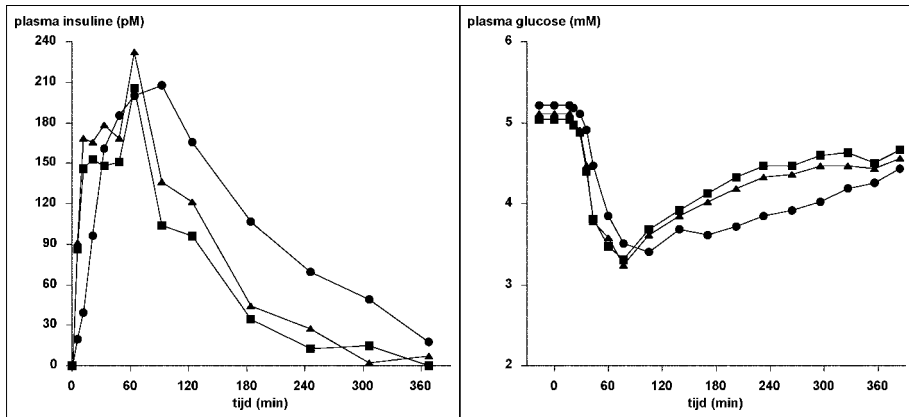
vlies opgenomen wordt, komt er bij pulmonale toediening een behoorlijke hoeveelheid farmacon systemisch beschikbaar. De pulmonale toepassing moet vooral lokaal hoge concentraties opleveren om de soms hoog resistente en moeilijk bereikbare microörganismen te bereiken. Aangezien een deel van de tobramycine geabsorbeerd wordt, wordt er ook een bloedspiegel opgebouwd. Bij een pulmonale dosering van 44 mg en 67 mg (zie figuur 6) zijn de lokale spiegels hoog (10 - 100 keer de MICwaarde), maar de systemische spiegels zijn te laag om therapeutisch te zijn, met het risico op resistentie, en oto- en nefrotoxiciteit. Bij deze pulmonale dosering zou intraveneus bijgedoseerd moeten worden om dit risico te vermijden (figuur 7)

FOCUS OP NIEUWERE TOEPASSINGEN

Het arsenaal farmacon dat via de pulmonale route wordt toegediend is altijd zeer beperkt gebleven. Toch was en is er nog steeds behoefte om alternatieve toedieningsroutes te zoeken voor middelen die alleen parenteraal toegediend kunnen worden, als de orale route ongeschikt is (Gonda, 2000). Vooral bij grote moleculen is de orale route een probleem. Het gaat dan om middelen zoals insuline, interferon of erythropoïetin (epoëtine). Bij deze middelen is onderzocht of de pulmonale route een alternatief kan zijn voor de parenterale toedieningsweg.

Om nu iets te kunnen zeggen over de PK-PD relatie van deze middelen moet wel bekend zijn naar welke responsparameter we moeten kijken en hoe deze (kwantitatief) te meten is.

In het volgende stuk zullen de voors en tegens van de pulmonale route voor deze middelen besproken worden in relatie tot de bekende farmacokinetische en farmacodynamische gegevens.



FIGUUR 8A (links) PLASMA-INSULINE-TIJD CURVE NA GEINHALEERDE EN S.C. GEINJECTEERDE INSULINE. ● : 0.15 IU/kg S.C.; ■ : ÉÉN INHALATIE VAN 3 mg; ▲ : DRIE INHALATIES VAN 1 mg. FIGUUR 8B (rechts) PLASMA-GLUCOSE-RESPONSCURVE NA DEZELFDE TOEDIENING ALS ONDER 8A; NAAR CEFALU *et al*, 2001.

INSULINE

FARMACOKINETISCHE GEGEVENS:

Indien insuline intraveneus wordt toegediend kan de farmacokinetiek beschreven worden met een drie-compartimenten model. De halfwaardetijden voor de 3 compartimenten zijn 2.3 min, 14 min en 133 min. In de praktijk houdt men vaak 2 uur aan. De totale klaring bedraagt 700-800 ml/min, waarvan de helft hepatisch en ruim 30 % renaal geklaard wordt.

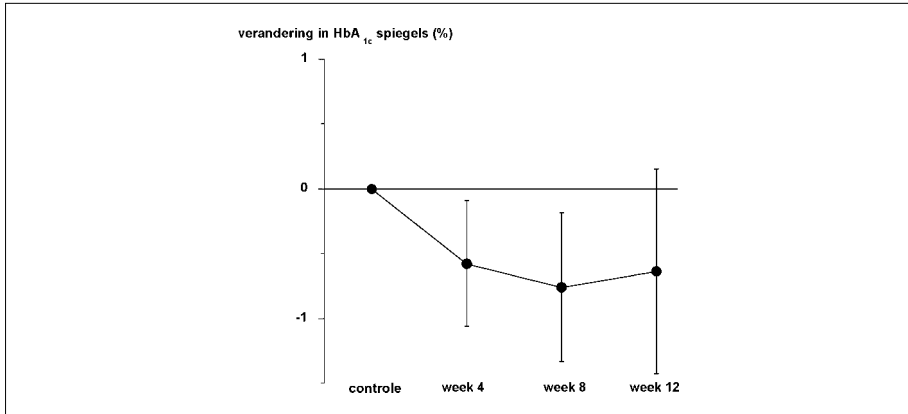
FARMACODYNAMISCHE GEGEVENS

Om het effect te kunnen meten wordt het bloedglucose en het HbA_{1c} gemeten. De bloedglucosespiegel is een makkelijk te bepalen parameter. In figuur 8 is zichtbaar hoe de bloedglucoseconcentratie reageert op een concentratie insuline. Deze relatie is lineair. Figuur 9 laat het verloop van het HbA_{1c} zien, informatie die ons iets zegt over de metabole toestand van de patiënt.

Pulmonale toediening van insuline is succesvol gebleken. Er komen diverse nieuwe toedieningssystemen op de markt, waarmee insuline via deze route kan worden toegediend. De AERx iDMS (AERx insulin Diabetes Management System) is zo'n systeem waarmee insuline als aërosol kan worden toegediend.

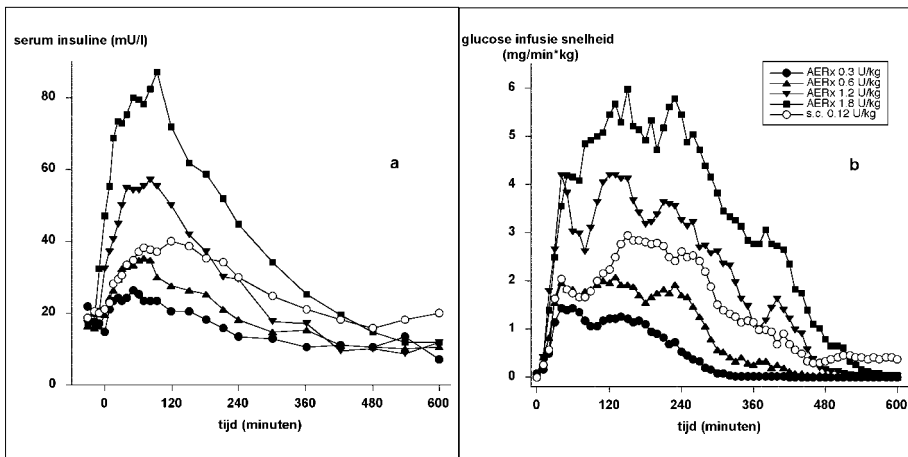
Brunner *et al* (2001) en Cefalu *et al* (2001) hebben de pulmonale toediening van insuline via een aërosol beschreven. Uit hun studies blijkt dat ook bij pulmonale toediening de relatie AUC-insuline - C_{max}insuline loglog gerelateerd is.

De maximum glucose infusion rate (GIR_{max}) kan ook dubbellogaritmisch gecorreleerd worden aan de AUC, gemeten gedurende 10 uur (zie figuur 10c en d).

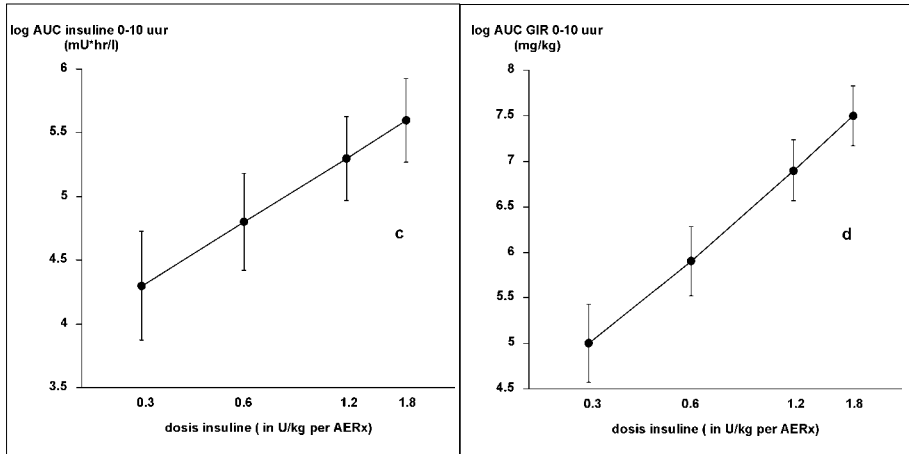


FIGUUR 9 VERANDERING IN HbA_{1c} SPIEGEL GEDURENDE EEN BEHANDELING VAN TWAALF WEKEN IN TYPE 2 DIABETES PATIËNTEN MET PULMONALE INSULINETOEDIENING; NAAR CEFALU et al, 2001.

Brunner et al vonden dat het tijdstip waarop de maximale concentratie van insuline na inhalatie (t_{max} -inhalatie) eerder bereikt wordt dan na subcutane toediening (t_{max} -subcutaan) –zie figuur 10a. Hierdoor is geïnhaalde insuline zeer geschikt voor gebruik rondom de maaltijd, maar is het minder geschikt voor gebruik over de dag, waar een lage, maar continue spiegel vereist is. De biologische beschikbaarheid van de pulmonaal toegediende insuline bedraagt 13% (95% CI: 10.7 - 15.6). Onderzoek naar insulinepreparaten met vertraagde afgifte voor pulmonale toediening is gaande.



FIGUUR 10 a EN b SERUMCONCENTRATIES VAN INSULINE NA INHALATIE (a) EN EFFECT VAN GEINHALEERD INSULINE OP DE GLUCOSE INFUSIE SNELHEID GEDURENDE 10 UUR (b) NA TOEDIENING VAN VIER OPLOPENDE DOSES INSULINE MET BEHULP VAN DE AERx-IDMS EN EEN DOSIS S.C. ALS REFERENTIE; NAAR BRUNNER et al, 2001.



FIGUUR 10c EN d

DOSIS-RESPONS RELATIE VAN DE OPPERVLAKTE ONDER DE INSULINE CURVE (c) EN OPPERVLAKTE ONDER HET GIR-PROFIEL (d) OVER 10 UUR NA TOEDIENING VAN VIER OPLOPENDE DOSES INSULINE MET BEHULP VAN DE AERx-IDMS; NAAR BRUNNER *et al*, 2001.

INTERFERONEN

Van de interferonen zijn er een aantal inmiddels geregistreerd voor diverse indicaties:

- Interferon alfa-, 2a, alfa-2b, alfa-2c, beta, gamma

De indicaties voor de geregistreerde interferonen zijn hieronder aangegeven:

- alfa: haarcelleukemie, chronische myeloïde leukemie, multiple myeloom, carcinoïdtumor, Kaposi-sarcoom, maligne melanoom, cutaan T-cellymfoom, folliculair non-Hodgkin lymfoom, chronische actieve hepatitis B en C, gevorderd niercel carcinoom
- beta: multiple sclerose (geconditioneerd gebruik)
- gamma: ernstige infecties bij patiënten met chronische granulomatose ziekte

Er is nog geen pulmonale route geregistreerd voor interferon. De meest recente literatuur over pulmonaal toegediende interferon stamt uit 1995 (Halme *et al*, 1995). Het lijkt erop dat de ontwikkeling van deze in eerste instantie bij kanker veelbelovende toedieningsvorm stagneert.

De farmacokinetische gegevens van het interferon alfa zijn:

- i.m.: C_{max} 3.8 uur
- s.c.: C_{max} 7.3 uur
- pulmonaal C_{max} 3.5 uur
- F 80%
- $t_{1/2}$ \approx 5 uur

Over de kwantitatieve farmacodynamische gegevens is zeer weinig beschreven. Afhankelijk van de indicatie wordt uiteraard aangegeven wat het effect van het interferon op de geclaimde indicatie is, maar van een PK-PD relatie van deze middelen kan niet gesproken worden.

CONCLUSIE

Samenvattend kan gesteld worden dat

- intrapulmonale toediening beperkte mogelijkheden heeft
- de lokale toediening vooral voor antibiotica zeer geschikt lijkt
- de farmacodynamiek van intrapulmonaal toegediende farmaca niet verschillend is dan bij andere toedieningswegen

REFERENTIES

- Brunner GA et al. Dose-response relation of liquid aerosol inhaled insulin in Type I diabetic patients. *Diabetologica* 2001, 44:305-308
- Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschultz WH, Balagtas CC, Cheng S et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type-2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001, 134: 203-207
- Gonda I. The ascent of pulmonary drug delivery. *J Pharm Sci* 2000, 89: 940-945
- Halme M, Maasilta P, Repo H, Ristola M, Taskinen E, Mattson K et al. Inhaled recombinant interferon gamma in patients with lung cancer: pharmacokinetics and effects on chemiluminescence responses of alveolar macrophages and peripheral blood neutrophils and monocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31: 93-101
- Le Brun P. Optimisation of antibiotic inhalation therapy in cystic fibrosis. Proefschrift, Groningen 2001
- Neef C, Vinks AATMM. Farmacokinetiek en farmacodynamiek. Een fase verder. *Pharm Weekbl* 2000, 135: 571 - 577

Bert Leufkens heeft farmacie gestudeerd aan de Universiteit van Utrecht, waarna hij in 1981 de verantwoordelijkheid kreeg voor het opzetten van een onderwijsprogramma Farmacie en Samenleving aan de Faculteit Farmacie van de RU Leiden. In 1985 was hij als Fulbright Fellow verbonden aan de Graduate School for Social and Administrative Pharmacy in Minneapolis. Hier volgde hij graduate training op het gebied van researchmethodologie, epidemiologie en statistiek. Sinds 1986 is hij verbonden aan de afdeling Farmacoepidemiologie en Farmacotherapie van de Universiteit Utrecht. In 1991 promoveerde hij op het proefschrift 'Pharmacy records in pharmacoepidemiology: studies on anti-inflammatory and antirheumatic drugs'. In de periode 1991-1992 was hij principal investigator bij het scenario-project van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg met betrekking tot 'De toekomst van het geneesmiddel'. Tegenwoordig is hij hoogleraar Farmacoepidemiologie aan de Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht.

Zijn onderzoeksinteresses liggen op het gebied van de farmacoepidemiologie en de farmacogenetica, de postmarketing surveillance van nieuwe geneesmiddelen en toekomstonderzoek. Hij bekleedt daarnaast verschillende functies in (inter)nationale adviesraden op het gebied van de farmacoepidemiologie en geneesmiddelenbeleid. Hij is (co)auteur van >160 artikelen op zijn vakgebied.

INLEIDING

Het effect van geneesmiddelen wordt in belangrijke mate bepaald door de therapietrouw. De literatuur over de mate waarin patiënten zich houden aan de gebruiksvoorschriften van hun medicatie, de therapietrouw, of ook wel 'patient compliance' genoemd, is de laatste decennia sterk toegenomen. In grote lijnen kan onderscheid gemaakt worden in [a] onderzoeken die ons inzicht geven in de mate van therapietrouw (kwantificering van het probleem), [b] onderzoeken die inzicht geven in de redenen waarom patiënten zich al dan niet houden aan wat de dokter of apotheker hen heeft geadviseerd (determinanten van het probleem), en [c] in onderzoeken die strategieën beschrijven en evalueren om de therapietrouw te verbeteren ('hoe lossen we het probleem op?'). Dat er in de (onderhouds)behandeling van bijvoorbeeld astma sprake is van veelal grote mate van non-compliance, of afwezigheid van therapietrouw, werd goed duidelijk toen bij programma's om patiënten te stimuleren hun oude, vaak niet meer in gebruik zijn medicatie in de apotheek terug te bezorgen. De (vaak blauwe) canisters met de bronchusverwijders ware vrijwel altijd leeg, de (vaak bruine) canisters met de inhaliecorticosteroiden bleken in veel gevallen nog halfvol zijn.

THERAPIETROUW BIJ CHRONISCHE AANDOENINGEN

Het probleem van onvoldoende therapietrouw is voor het eerst goed onderkend bij de farmacotherapie van chronische aandoeningen, dus in situaties waarbij patiënten over langere perioden geneesmiddelen moeten gebruiken terwijl ze zich vaak niet eens echt ziek voelen. Met de opkomst van de behandeling van risicofactoren zoals hypertensie, verhoogd cholesterol en diabetes type 2, is dit duidelijk naar voren gekomen. Van relatief 'gezonde' personen werd toen verwacht dat ze zich dag in dag uit hielden aan de gebruiksvoorschriften, met vaak voor de personen die het aanging geen direct voelbare reden ('de dokter zegt dat ik dit moet doen', en niet 'ik ben ervan overtuigd dat ik dit doe voor mijn eigen bestwil'). Bij behandelingen met een directe noodzaak en effect, zoals het gebruik van antibiotica bij een acute infectie of ernstige pijn bij het opvlammen van reumatoïde artritis, is dat probleem nooit zo groot. Interessant is het binnen de context van het onderwerp van vandaag is dat in de tijd dat de behandeling van astma nog voornamelijk bestond uit het toedienen van bronchusverwijders bij acute ademnood, het probleem niet zozeer was dat de geneesmiddelen niet of onvoldoende gebruikt werden, maar eerder véél te veel. Zeker bij de eerste generatie niet-selectieve β -agonisten kwamen grote problemen voor wanneer astmapatiënten in een situatie van acute nood te veel van een geneesmiddel gebruikten. In dit verband zijn de gevallen van overlijden ten gevolge van en overdosering van isoprenaline wellicht bekend.

Aandacht voor therapietrouw bij astma is dan ook pas goed ontstaan toen er een verschuiving optrad van de acute behandeling naar onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden ten einde het inflammatoire proces te bestrijden en daarmee exacerbaties van de astma te voorkomen.

In dit hoofdstuk zullen wij astma gebruiken als een voorbeeld van een chronische behandeling om het probleem van therapietrouw te bespreken. Het moge duidelijk zijn dat met een verschuivende toepassing van pulmonale therapie in de richting van chronische therapie zoals mogelijk bij insulinetoediening bij diabetes, dit probleem alleen maar groter kan maken.

Kwantificering van de therapietrouw hangt in eerste instantie af van de gehanteerde meetmethode. Er zijn in de loop der jaren vele methoden ontwikkeld om therapietrouw te meten, met elk hun eigen problemen. Die komen er vooral op neer dat patiënten veelal geneigd zijn om slechte therapietrouw te maskeren (tabel 1). Vergelijk het met de tandarts: er wordt flink gepoetst vóórdat we gaan, en we hebben bij navraag door deze altijd flink geflost etc. Niets menselijks is de wereld van de therapietrouw vreemd, waarmee een primair medische kwestie ook vooral een gedragskundig probleem wordt.

MEETMETHODE	NADEEL / PROBLEEM
TELLEN VAN TABLETTEN OF ANDERE HOEVEELHEDEN, BIJVOORBEELD GEWICHT VAN WAT ER OVER IS BIJ INHALATIECANISTERS	WEGGOOIEN OF LEEGSPUITEN VAN CANISTERS KORT VOORDAT METING PLAATS VINDT
PLASMASPIEGELS OF URINEBEPALINGEN VAN ACTIEVE STOF, METABOLIETEN OF 'MARKERS'	INDIEN ALLEEN GEMETEN BIJ BEZOEK KLINIEK GEVOELIG VOOR 'WHITE COAT COMPLIANCE' (AFHANKELIJK FARMACOKINETIEK MIDDEL)
DAGBOEKEN, INTERVIEWS OF ENQUÊTES	ZIJN ALLE GEVOELIG VOOR ONVOLLEDIGE OF VERTEKENDE (SOCIAAL WENSELIJKE) RESULTATEN
ELECTRONISCHE METHODEN (BIJVOORBEELD TELCHIP IN MEDICIJNPOTJE, OOGDRUPPELFLACON OF INHALATIECANISTER)	ZIJN (NOG) DUUR EN DOOR HUN SPECIALE UITVOERING, GEVOELIG VOOR BIAS
METEN VAN OPHALEN VAN HERHAALRECEPTUUR ('REFILL COMPLIANCE')	GEGEVENS HIEROVER VAAK NIET BESCHIKBAAR, VARIATIE REDENEN OM HERHAALRECEPTUUR AL DAN NIET OP TE HALEN

Tabel 1 ENKELE VEEL TOEPASTE METHODEN OM THERAPIETROUW TE METEN, MET BIJHORENDE NADELEN EN PROBLEMEN

Ten aanzien van dit probleem is ook veel onderzoek verricht bij patiënten met astma. Zo onderzochten Jónasson en collega's de overeenkomst tussen wat patiënten zelf optekenden in een dagboek over hoe compliant ze waren en wat daarvan klopte wanneer de canisters gewogen werden. Vooral bij opgroeiende adolescenten (10-16 jaar) bleek men zelf erg optimistisch te zijn over de mate waaraan men zich hield aan de therapievoorschriften. Maar liefste 93% van deze patiënten gaf aan compliant te zijn, terwijl bij de weegdata een therapietrouw van niet meer dan 72% aangaven. De onderzoekers concludeerden dat deze getallen zeer zeker een overschatting van de werkelijkheid zijn, aangezien het hier om een trial ging met relatief veel aandacht en stimulerende zorg van de begeleidende verpleging.

Afhankelijk van de meetmethode worden doorgaans bij chronische aandoeningen therapietrouw percentages in de buurt van de 60% gevonden. Dit is dan een globaal getal dat enigszins genuanceerd kan worden. Immers de werkelijkheid van het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk is uitermate variabel, en afhankelijk van parameters die samenhangen met zowel de medicatie, de patiënt met al zijn medische en sociaal-psychologische kenmerken en de begeleiding en informatie die de patiënt ontvangt van voorschrijver en apotheker. De expert op het gebied van therapietrouw, John Urquhart (hoogleraar te Maastricht en Pao Alto) heeft aan deze variatie zijn wereldvermaarde 'rule of six' toegekend (zie tabel 2).

In de kwantificering van het probleem is de laatste jaren ook veel gedifferentieerder gekeken vanuit de invalshoek van de klinische relevantie. Bij een vrouw die de anticonceptiepil gebruikt, kan afhankelijk van het moment tijdens de cyclus het vergeten van 1 pil al leiden tot ongewenste zwangerschap. Het niet gebruiken van een oraal antidiabeticum of een ACE-remmer gedurende 2 dagen hoeft als het niet te vaak gebeurd niet tot grote problemen te leiden, maar het stoppen van het gebruiken van een lisdiureticum door een patiënt met ernstige decompensatie cordis kan leiden tot een acute crisis die noodzaakt tot ziekenhuisopname. Een ander voorbeeld is het plotseling stoppen van een antidepressivum (een zogenaamd SSRI) met een korte halfwaardetijd. Uit experimenteel onderzoek - bij patiënten die al langer een SSRI gebruikten en aan wie gerandomiseerd een placebo werd gegeven - is gebleken dat er ernstige rebound effecten kunnen optreden. Deze zien we niet of veel minder bij SSRI's met een lange halfwaardetijd.

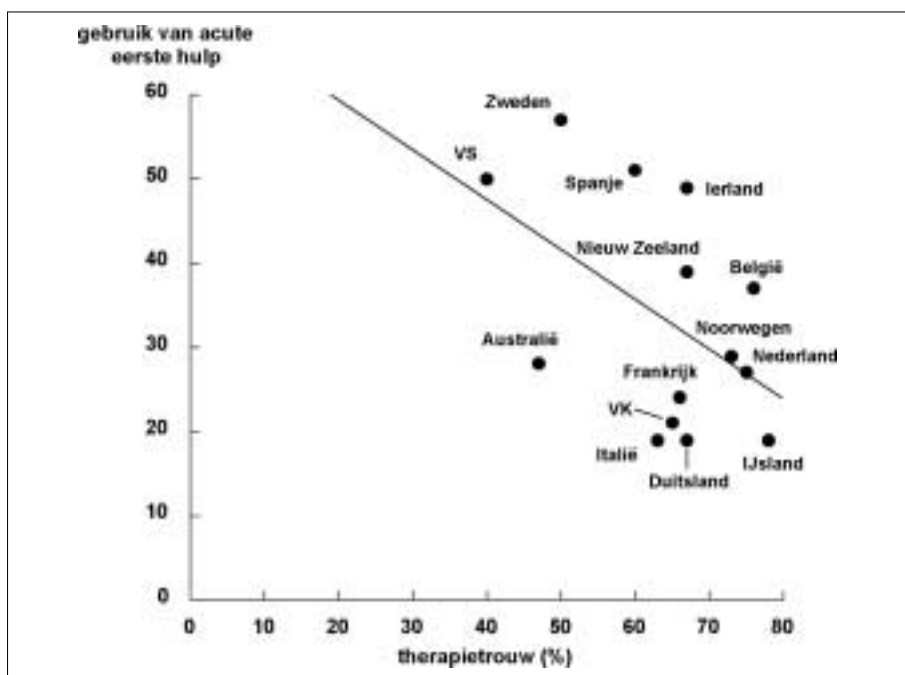
<p>ONE OUT OF SIX PATIENTS ON DRUG THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none">- REMEDICATES PUNCTUALLY- TIMING VARIES, BUT FEW DOSES MISSED- MISSES 1 DOSE IN > 5, BUT RARELY MORE THAN ONE AT A TIME- MISSES MANY DOSES WITH A HOLIDAY 3-4 TIMES/YEAR- MISSES MANY DOSES WITH A HOLIDAY MONTHLY- TAKES FEW OR NO DOSES BUT PRESENT AS GOOD COMPLIERS
--

Tabel 2 DE 'ONE IN SIX'-REGEL VAN URQUHART (NAAR URQUHART, 1997)

Per therapie, per patiënt en per situatie kunnen de gevolgen van ‘non-compliance’ dus verschillen. Werd vroeger therapietrouw nogal dichotoom gemeten, of 100% goed of niet, we kijken nu veel meer naar de impact op patiënt-uitkomsten (zoals de afname van de effectiviteit, voorkomen van bijwerkingen, en dergelijke). Tegen die achtergrond is de ontwikkeling van het concept van de ‘drug holiday’ (zie tabel 2) belangrijk geweest. De klinische en epidemiologische evaluatie van dergelijke episodes van non-compliance hebben een gedifferentieerd beeld opgeleverd over welke non-compliance wèl relevant is en welke niet.

THERAPIETROUW BIJ DE BEHANDELING VAN ASTMA

Internationaal heeft the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) veel relevant vergelijkend materiaal opgeleverd over therapietrouw bij astmapatiënten in veertien (ook niet Europese landen) (Cerveri *et al*, 1999). In totaal deden 1.771 personen in de leeftijd van 20 tot 45 jaar mee aan dit onderzoek. Er werd een mediaan van 67% therapietrouw gevonden in de veertien landen met als uitersten de VS met slechts 40% therapietrouw en IJsland aan de bovenkant met 78% (figuur 1). Nederland behoort ook tot de landen waar de therapietrouw volgens dit onderzoek best redelijk zou zijn (75%). Echter, Gronings onderzoek van de Koning (2001) waarbij gebruik werd gemaakt van herhaalreceptuurmetingen



FIGUUR 1 RELATIE TUSEN MATE VAN THERAPIETROUW IN ASTMATHERAPIE EN HET GEBRUIK VAN GEBRUIK ACUTE EERSTE HULP IN ZIEKENHUIS ($R = - 0.55$, $p < 0.05$); NAAR CERVERI *et al*, 1999)

wees onlangs uit dat bijna de helft van patiënten (47.6%) met inhalatiecorticosteroiden zeer waarschijnlijk te weinig gebruikt. Slechts bij een kleine groep patiënten (7.7%) werd overgebruik vastgesteld, waarbij de grootgebruikers relatief vaker de Turbuhaler® en de pMDI kregen voorgeschreven. Bij het vergelijken van deze twee onderzoeken lopen we wederom aan tegen de problemen met de vergelijkbaarheid van de meetmethodes. Het ECRHS-onderzoek (Cerveri *et al*, 1999) ging uit van patiënteninterviews en het onderzoek van de Koning ging weliswaar uit van de globale methode van herhaalreceptuurmetingen, maar die is wellicht objectiever. Inhalatietherapie die niet opnieuw in de apotheek gehaald wordt kan in ieder geval niet gebruikt zijn.

Interessant is dat in het ECRHS-onderzoek de relatie tussen de mate van therapietrouw in deze veertien landen en het bezoek van de acute hulpafdelingen van ziekenhuizen is onderzocht. Daar bleek weliswaar een significante maar zwakke correlatie ($r = -0.55$) tussen te bestaan (figuur 1). Dat er niet altijd een duidelijk verband wordt gevonden tussen de mate van gemeten therapietrouw en het klinisch effect van de behandeling houdt vele onderzoekers bezig en is vooralsnog niet opgelost. Ook in het onderzoek van Jónasson en collega's werd geen significant verband gevonden tussen de klinische symptoomscore en de variatie in therapietrouw. Als één van de oorzaken voor het niet-duidelijk zien van deze toch op basis van clinical trials te verwachte relatie, kan gewezen worden op de nog sterk in ontwikkeling zijnde methodologie van therapietrouwmetingen. Maar ook andere verklaringen

	ASTMA n = 78	NIERDIALYSE n = 47	HARTZIEKTE n = 116	KANKER n = 83
AANTAL MEDICIJNEN GEMIDDELD	3.5	7.1	3.5	4.3
SD	1.7	1.9	2.3	2.7
PERCEPTIE NOODZAAK SCORE	19.7	19.5	18.9	19.9
SD	3.2	2.8	3.0	3.4
PERCEPTIE RISICO'S SCORE	15.8	13.8	13.8	13.2
SD	4.1	4.3	3.7	3.8
THERAPIETROUW SCORE	13.5	16.0	15.3	17.0
SD	3.2	3.7	2.8	2.6

TABEL 3 SCORES VAN VERSCHILLENDE PATIËTENGROEPEN OP BMQ SCHALEN WAT BETREFT THERAPIETROUW EN PERCEPTIE NOODZAAK/RISICO'S VAN MEDICATIE; UIT HORNE EN WEINMAN, 1999.

zijn denkbaar, zoals bijvoorbeeld de analogie met bepaalde biomarkers (bijvoorbeeld PSA -prostate specific antigen- bij prostaatkanker) die wel sterk geassocieerd zijn met de ziekte maar nauwelijks onderscheidend vermogen hebben ten aanzien van variatie in patiënt-uitkomsten van farmacotherapie.

Zoals gezegd, therapietrouw bij farmacotherapie van astma is pas echt een belangrijk punt geworden bij de verschuiving van acute behandeling van benauwdheid en ademnood, naar de meer preventieve behandeling van de onderliggende inflammatoire processen met behulp van inhalatiecorticosteroiden. Vooral het langdurig gebruik van corticosteroiden, heeft tot aanzienlijke zorg bij vele patiënten geleid inzake de (negatieve) langetermijn effecten. Er is interessant engels onderzoek gepubliceerd door Horne en Weinman (1999) waar de gepercipiëerde noodzaak tot behandeling, de angst voor bijwerkingen en therapietrouw met elkaar zijn vergeleken bij patiënten met verschillende soorten ziekten. Patiënten werden ondervraagd met de gevalideerde 'Beliefs about Medicines Questionnaire' (BMQ) over verschillende aspecten van hun ziekten, over wat ze belangrijk vonden, wat ze verwachten van hun behandeling, waar ze bang voor waren, etc. In tabel 3 staan enkele resultaten uit dat onderzoek.

Patiënten die gedialyseerd werden, gebruikten de meeste medicijnen, terwijl die met astma en hartziekten de minste gebruikten. Over de noodzaak van de therapie bleek grote overeenstemming. Echter, astmapatiënten waren veel meer bezig met de risico's van hun medicatie terwijl dat bij de andere ziektecategorieën veel minder aan de orde was. De therapietrouw was het grootst bij kankerpatiënten en duidelijk het laagst bij astmapatiënten. De onderzoekers concluderen dan ook dat therapietrouw samenhangt met de afweging noodzaak van de therapie ('benefit') en de te verwachten risico's ('costs'). Bij astmapatiënten lag die in het onderzoek duidelijk meer in de richting van meer risicoperceptie en een lagere trouw ten aanzien van de voorgeschreven therapie.

Dergelijke kosten-batenanalyses zijn ook duidelijk cultureel bepaald. Zo is bekend dat vele Amerikaanse patiënten een ware steroid-fobie hebben, terwijl dat in de meeste Europese landen weer anders ligt. Het is ook niet voor niets dat in de VS met 'non-steroid therapieën', bijvoorbeeld met de leukotriënantagonisten, wordt geadverteerd waar door de marketeers wordt ingespeeld op die angst. De voortdurende stroom (en bijbehorende controverses over de betekenis daarvan!) aan publicaties over mogelijke bijwerkingen van inhalatiecorticosteroiden (groeistoornissen, botbreuken) zijn dan ook niet bevorderlijk voor de therapietrouw.

Er is zeer veel onderzoek gedaan naar mogelijke verklaringen voor slechte therapietrouw met medicatievoorschriften. Op het gebied van astmathherapie lijkt, behalve de vrees voor risico's van bijwerkingen, vooral het aspect van de technisch-cognitieve capaciteiten van de patiënt om te begrijpen waarom en hoe de inhalatiepreparaten gebruikt moeten worden, een belangrijke rol te spelen. Voorlichting en een goede relatie met arts en apotheker zijn hierbij essentieel. Apter en collega's (1998) vergeleken twee groepen van 23 en 27 patiënten, respectievelijk. De eerste groep vertoonde een therapietrouw van minder dan 70%, de tweede zat daar boven. Bij het zoeken naar mogelijke voorspellers voor de therapietrouw bleek de ziekte

zelf (duur, ernst, gebruik van orale steroïden, al dan niet gebruik van β -agonisten, longfunctie) nauwelijks een relatie te vertonen met de mate van therapietrouw. Wat wel sterk voorspellend was was het niveau van scholing, sociaal-economische status en de arts-patiëntrelatie.

CONCLUSIE

De farmacotherapie van astma is een goed voorbeeld van hoe innovatie in toedieningsvormen en de beschikbaarheid van werkzame en veilige farmaca heeft geleid tot een sterke verbetering van de kwaliteit van de behandeling. Behandelaars, onderzoekers en de farmaceutische industrie hebben hier een geweldige prestatie geleverd. We horen het longartsen vaak zeggen: bij de juiste diagnose, de juiste keuze van het medicament en de juiste begeleiding is een zeer groot deel van de astmapatiënten adequaat te behandelen. De behandeling van astmapatiënten staat in Nederland op een hoog peil. Dit maakt internationale vergelijkingen niet altijd eenvoudig. Zo kennen wij nauwelijks mortaliteit onder astmapatiënten terwijl dat in andere 'westerse' landen als Nieuw-Zeeland of Canada nog steeds voorkomt.

Een beschouwing over therapietrouw bij astma zou al snel tot de conclusie kunnen leiden dat de patiënt de zwakste schakel is. Dat is maar zeer ten dele waar. Innovatie in toedieningsvormen is niet altijd samengegaan met betere voorlichting en begeleiding, kortom farmaceutische zorg. Er ligt een grote uitdaging voor de beroepsgroep van apothekers om hier samen met andere behandelaars en patiënten hun bijdrage aan te leveren.

REFERENTIES EN AANBEVOLEN LITERATUUR

- Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 157: 1810-17.
- Mengden T, Medina RMH, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertension* 1998 11: 1413-7.
- Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, Marco R de, on behalf of the ECRHS. International variations in asthma treatment compliance. *Eur Respir J* 1999; 14: 288-94.
- Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med* 150 1377-8, 1990.
- Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 1999 47: 555-67.
- Jónasson G, Carlsen K-H, Södal A, Jonasson C, Mowinckel P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J* 1999 14: 150-4.
- Koning JP de. Dry powder inhalation: technical and physiological aspects, prescribing and use. Rijksuniversiteit Groningen: Academisch Proefschrift, 2001.
- Leufkens HG, Urquhart J. Variability in patterns of drug usage. *J Pharm Pharmacol* 1994 46: 433-7.
- Kruse W, Weber E. Dynamics of drug regimen compliance - its assessment by microprocessor-based monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 38: 561-5.
- Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996 98: 1051-7.
- Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997 20: 1512-1517.
- Pullar T, Feely M. Problems of compliance with drug treatment: new solutions? *Pharm J* 1990 245: 213-5.
- Urquhart J. Time to take our medicines, seriously. *Pharm Weekbl* 1992 127: 769-76. (Inaugural professorial lecture, University of Limburg, April 3, 1992).
- Urquhart J. The electronic medication event monitor - lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet* 1997 32: 345-356.
- Urquhart J, Klerk E de. Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimens. *Stat Med* 1998 17: 251-67.
- Urquhart J. Pharmacodynamics of variable patient compliance: implications for pharmaceutical value. *Adv Drug Del Rev* 1998 33: 207-19.
- Veer NE van 't, Lameijer W, Ley M de, Toben FMJ. Leren inhaleren: beter gebruik van poederinhalatoren door voorlichting en instructie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001 145: 216-20.

