



Anselmus Colloquium

ORAAL 'EN ROUTE'

toedieningsvormen voor en door het maagdarmkanaal

Samenstellers

AMI van Paassen en JJ Tukker

Anselmus

is 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	GBP Consultancy bv
dr EJ van Hoogdalem	Clinical Reach Drug Development bv
drs KH Hoogendoorn	Centocor bv
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Centocor bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

Oraal 'en route'

toedieningsvormen voor en door het maagdarmkanaal

Samenstellers: AMI van Paassen en JJ Tukker

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2009)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-21-9

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

Houten, september 2009

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 in deze uitgave.

INHOUDSOPGAVE

HET MAAGDARMKANAAL BUITENSTE BINNEN: anatomie en fysiologie van het spijsverteringskanaal	
• dr JAJ Schuurkes	4
TOEDIENINGSVORMEN VOOR DE MONDHOLTE	
• prof. dr C Vervaet	18
ABSORPTIE EN METABOLISME VAN FARMACA	
• dr AG de Boer	36
PATHOFYSIOLOGIE VAN DE DARM EN DE BEHANDELING VAN INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN	
• dr HH Fidder	56
BIOEQUIVALENTIE: de weerbarstige praktijk	
• dr M Maliepaard	70
MAKEN EN BREKEN: principes en toepassing van orale toedieningsvormen met een gecontroleerde afgifte	
• prof. dr HW Frijlink	90

DR JAJ SCHUURKES



Jan Schuurkes (1950) studeerde biochemie aan de KUN, waarna hij promoveerde tot doctor in de Geneeskunde aan de universiteit te Utrecht op het proefschrift 'Motility and hemodynamics of the canine gastrointestinal tract'. Na nog een jaar als postdoc trad hij in 1979 in dienst bij Janssen Pharmaceutica te Beerse, waar hij achtereenvolgens assistenthoofd van de afdeling farmacodynamiek was, hoofd van de afdeling gastrointestinale farmacologie en vice-

president Gastrointestinal Discovery. Vervolgens leidde hij een team van onderzoekers die zich toelagden op het onderzoek naar medicamenteuze therapie van maagdarfstoornissen die zowel een motorische als een secretoire component bevatten en vooral gericht zijn op de behandeling van functionele maagdarfstoornissen.

In 2007 richtte Jan Schuurkes samen met enkele collegae Movetis (<http://www.movetis.com>) op, een bedrijf dat zich toelagt op ontwikkeling van geneesmiddelen en toedieningsvormen voor aandoeningen van het maagdarmkanaal. Binnen Movetis is hij de Chief Scientific Officer.

Dr Schuurkes heeft in 1997 de dr Paul Janssen-prijs gewonnen, en is (co)auteur van meer dan 70 'peer-reviewed' artikelen.

HET MAAGDARMKANAAL BUITENSTE BINNEN: anatomie en fysiologie van het spijsverteringskanaal

JAJ Schuurkes

Inleiding

Het maagdarmkanaal, 5-7 meter lang, kan worden beschouwd als een aaneenschakeling van compartimenten, waartussen zich afscheidingen bevinden, die we sfincters noemen. Ieder van de compartimenten heeft een specifieke taak en kan die taak in grote mate autonoom uitvoeren, dat wil zeggen zonder bewuste tussenkomst van het centrale zenuwstelsel. Het 'bewuste' gecontroleerde deel van het verteringsproces, vooral aan het begin (eten en slikken) en het einde (uitscheiding van restmateriaal, ontlasting) van het maagdarmkanaal vallen buiten het bestek van dit overzicht. Het 'onbewuste' deel van het proces in de slokdarm, de maag, dunne en dikke darm en de regulatie en mogelijke beïnvloeding hiervan zijn het onderwerp van dit hoofdstuk. De binnenkant van het maagdarmkanaal ligt in wezen buiten het lichaam: dat wil zeggen dat de vertering in de buitenwereld plaatsvindt.

De belangrijkste functie van het maagdarmkanaal is het opnemen van essentiële voedingsstoffen. Door middel van chemische en mechanische processen worden de verteerbare bestanddelen omgezet in een opneembare vorm en getransporteerd door het kanaal heen. Daarbij spelen de bewegingen van de gladde spieren in de wand van het maagdarmkanaal (motiliteit) en secretie/absorptie beide een belangrijke rol. De uitgescheiden sappen hebben tot doel het voedsel chemisch te verkleinen, maar ook om de wand van het maagdarmkanaal te beschermen tegen dat proces.

De samenwerking tussen de processen van mechanische verkleining (malen) en chemische verkleining (speeksel) vangt al aan in de mondholte. In de slokdarm zorgt de peristaltische contractie voor het transport van het voedsel naar de maag, vergemakkelijkt door de secretie van mucus. In de maag worden de samenwerkende verkleiningsprocessen verzorgd door de uitscheiding van maagsap (HCl en pepsine) en door de fijnmalende en mengende contracties van het distale deel van de maag, waarbij het proximale deel van de maag als reservoir dient. Pas als het eindresultaat bevredigend is en de dunne darm aangeeft dat er getransporteerd mag worden, zal de maag haar inhoud gedoseerd vrijgeven. Na deze gecontroleerde overbrenging naar de dunne darm wordt de chemische vertering verder mogelijk gemaakt door de afscheiding van gal en pancreassap.

Naar het distale deel van het maagdarmkanaal toe wordt het belang van de absorptieve activiteit groter. De opname van galzouten (in de dunne darm) en waterabsorptie (in de dunne en dikke darm) voorkomt verlies van zouten en water. Afzonderlijke delen van het maagdarmkanaal blijven functioneert als ze geïsoleerd zijn, hetgeen aantoont dat het maagdarmkanaal een verregaande autonomie bezit. Bijvoorbeeld, als we de druk in een geïsoleerd segment van de dunne darm van de cavia laten stijgen, zal het segment daarop reageren met een contractie die de inhoud van het segment zal voortstuwen. Opmerkelijk is hierbij dat die voortstuwning altijd gebeurt in de anale richting, dus van proximaal naar distaal. Dit kan dank zij een ingenieus ingebouwd motiliteitsprogramma, waarbij neuronen, sensoren en effectoren in de wand zelf dit proces autonoom besturen. Ook kan de darm zelf een gepast antwoord geven op zijn inhoud, indien hij beschikt over het juiste programma. Een segment van de dunne darm van de cavia weet reproduceerbaar te antwoorden op een vloeibare inhoud. Zodra een vaste inhoud (bijvoorbeeld een onverteerbare pellet) wordt aangeboden, blijkt de dunne darm niet in staat daarop te reageren met een voortstuwende actie. De dikke darm, die hiervoor wel een programma heeft, kan dit wel. Een segment van de dikke darm van de cavia stuwt vaste inhoud heel snel door maar weet daarentegen niet goed om te gaan met een vloeibare stimulus.

Deze programma's kunnen uitgevoerd worden door een complexe samenwerkende actie van verschillende celtypen, zoals gladde spiercellen, secretoire cellen, cellen met een sensore en/of regulerende functie zoals hormoonproducerende cellen, enterochromaffine cellen, mestcellen en interstitiële cellen van Cajal. Het geheel wordt nauwkeurig gevolgd door het centraal zenuwstelsel en indien nodig kan dat tot specifieke ingrepen leiden die centraal gestuurd worden, zoals bij het braken. Na een korte beschrijving van de bouw van het maagdarmkanaal, zal in de eerste paragraaf van dit hoofdstuk wordt besteed aan de basale mechanismen van secretie en absorptie. In de tweede paragraaf zullen de basale mechanismen belicht worden die verantwoordelijk zijn voor de contracties en het transport (motiliteit), om in de derde paragraaf te door te gaan met de geïntegreerde functie, de patronen van secretie en motiliteit bijvoorbeeld in de nuchtere of gevoede toestand. De consequentie van dit alles voor de passagetijd (*transit*) van darminhoud, bijvoorbeeld farmaceutische toedieningsvormen, zal in de laatste paragraaf worden besproken.

De bouw van het maagdarmkanaal

Waar het maagdarmkanaal ook wordt doorgesneden, overal wordt ongeveer dezelfde bouw van de darmwand aangetroffen. Van lumen naar bloedzijde is dat: de slijmvlieslaag of mucosa, een spierlaag in de circulaire richting en een in de lengterichting. Tussen deze lagen bevindt zich telkens een netwerk van zenuwcellen die samen het enterische zenuwstelsel vormen. De bloed- en lymfevaten verzorgen de aan- en afvoer. De geplooid mucosa met de darmvlokken, de villi, vergroten het binnenoppervlak van de buis aanzienlijk. De enterocyten in de mucosa voorkomen dat grote moleculen en micro-organismen uit de buitenwereld de darmwand kunnen penetreren. De ruimte tussen aangrenzende enterocyten is namelijk goed afgedicht door specifiek gereguleerde verbindingen, de 'tight junctions'. Mochten er onverhoopt toch bressen vallen in de epitheel laag, dan vangen de immuuncellen in de (sub)mucosa de ongewenste gasten op. Hiertoe moeten worden gerekend de grote eiwitten die allergische darmwandreacties kunnen veroorzaken. Maar ook voor de talloze bacteriën die de darmholte bevolken is het lichaam beducht. Van maag naar anus neemt de dichtheid van deze micro-organismen sterk toe. In de maag komen zij nauwelijks voor, in de dikke darm juist heel veel.

De chemische vertering en de secretie en absorptie

De secretie van maagzuur (en de remming daarvan) is een van de meest bestudeerde functies van het maagdarmkanaal. Naast een bacteriedodende werking, zorgt het maagzuur voor de activatie van pepsinogeen tot pepsine, noodzakelijk voor de chemische verkleining van eiwitten van dierlijke oorsprong. Niet te onderschatten is het belang van de zure omgeving voor het in oplossing brengen van moeilijk oplosbare stoffen (en ook actieve bestanddelen van medicijnen), zodat die na transport naar de dunne darm gemakkelijk kunnen worden opgenomen.

Het maagzuur wordt door de pariëtale cellen gemaakt en via de protonpomp (H^+ / K^+ - transporter) afgegeven in het lumen van het klierkanaaltje dat uitmondt in de maag. In datzelfde kanaaltje wordt de voorloper van pepsine (pepsinogeen) afgescheiden. Uiteraard zijn de beschermingsmechanismen tegen de inwerking van het zuur/pepsine mengsel van groot belang om autodigestie te voorkomen.

De maagzuursecretie wordt gereguleerd door verschillende factoren: neurogeen via voornamelijk acetylcholine, lokaal sensorisch via histamine en hormonaal via gastrine.

Bij aankomst van de zure en vloeibaar gemaakte maaginhoud in de dunne darm, treden allerlei mechanismen in werking om de zuurtegraad weer naar neutraal te brengen, zoals de secretie van basische bicarbonaten door vooral de pancreas en de klieren in de wand van het bovenste deel van de dunne darm. De secretie van digestieve enzymen, afgescheiden door de pancreas (alvleesklier) en de uitscheiding van galzouten via de lever en galblaas maken verdere vertering en opname van noodzakelijke voedingsstoffen zoals peptiden, suikers en vetten mogelijk.

Om bovengenoemde processen mogelijk te maken is een groot volume aan verteringssappen nodig. In verhouding tot het water dat we opnemen via de voeding (1.5-2.5 liter/dag) maakt het maagdarmkanaal zelf ongeveer 4-maal zoveel volume aan (7 tot 10 liter per dag). Het overgrote deel van dit volume bestaat uit speeksel, maagsap, gal en pancreassap en de secretieproducten van het bovenste deel van de dunne darm.

Het merendeel van dat grote volume dat door en in de darm wordt afgescheiden, wordt in normale omstandigheden teruggeresorbeerd, zodat de ontlasting beperkt blijft tot enkele honderden grammen. Hierbij speelt het transport van het natrium-ion een belangrijke rol: het actieve transport van Na^+ via de Na^+ / K^+ -transporter in de basolaterale membraan van de enterocyten is hier de drijvende kracht en resulteert uiteindelijk via osmose in de opname van water vanuit het lumen.

Diarree is een goed voorbeeld van een situatie waarin het resorberend vermogen van de dunne en dikke darm onvoldoende is om verlies van water te voorkomen. In dergelijke gevallen draagt een overdreven stimulatie van watersecretie in de dunne darm bij tot extra volumebelasting. Deze overstimulatie kan veroorzaakt worden door zogenoemde secretagogen, zoals bacteriële toxines. De drijvende kracht achter de secretie van water naar het darmlumen toe, is het actieve transport van negatief geladen chloorionen door de enterocyt naar het lumen van de darm. De negatief geladen chloorionen in het lumen van de darm trekken de positief geladen natriumionen aan vanuit de wand naar het lumen. De verhoogde zoutconcentratie (NaCl) in het lumen zorgt er voor dat ook via osmose water wordt aangetrokken langs de tight junctions (paracellulaire watersecretie) of via waterkanalen, de aquaporinen (transcellulaire watersecretie). De resulterende

volumebelasting samen met een verminderd absorberend vermogen leidt uiteindelijk tot diarree.

De eindproducten van het verteringsproces worden na opname afgevoerd via de bloedbaan (enkelvoudige suikers, di-/tripeptiden en aminozuren) of via de lymfekanalen (monoglyceriden, vetzuren). Monoglyceriden en vetzuren worden in het lumen in oplossing gehouden door de met galzouten gevormde micellen en diffunderen vrijelijk de enterocyt in.

De opname van aminozuren, di-/tripeptiden en van enkelvoudige suikers uit het darmlumen in de enterocyt verloopt met behulp van de zogenaamde cotransporters. Bijvoorbeeld, opname van glucose is gekoppeld aan die van natrium via de natrium/glucosecotransporter. Op dit principe berust de behandeling van diarree met de orale rehydratatietherapie (ORT). Toedienen van water met een hoog gehalte glucose en aminozuren zorgt voor gestimuleerde opname van natrium en glucose. Indirect zorgt dit voor een verbeterde opname van water en dus tot het terugdringen van de overbelasting van het systeem met het watervolume dat door stimulatie van de secretie tot stand is gekomen.

De mechanische verkleining en voortstuwing

Tonische activiteit

De wand van het maagdarmkanaal is geen slappe buis. De spierlagen in de wand hebben een basale spanning, de tonus. In sommige deelgebieden zijn veranderingen in tonische activiteit heel belangrijk, bijvoorbeeld daar waar het opslaan van inhoud gebeurt, zoals in het bovenste deel van de maag (fundus) en in het rectosigmoïdaal gebied, of daar waar scheiding van compartimenten belangrijk is, zoals bij de onderste slokdarmsfincter en de interne anale sfincter.

Daar waar tonische activiteit van groot belang is, onderscheiden de gladde spiercellen zich door een relatief hoge rustpotentiala van het celmembraan. Deze rustpotentiala zorgt ervoor dat via calciuminflux de actine-myosine-filamenten voortdurend in een deels gecontraheerde toestand verkeren.

Vele boodschapperstoffen (neurotransmitters, hormonen, enz.) beïnvloeden de gladde spierlaag direct (op de gladde spiercellen) of indirect (via de neuronen) en bepalen de mate van contractie (dit wil zeggen de basale tonus). Naast prikkels die de tonus kunnen verhogen, zijn de gladde spiercellen ook gevoelig voor prikkels die een relaxatie kunnen veroorzaken zoals stikstof oxide (NO),

vasoactive intestinal peptide (VIP) en ATP. Het beïnvloeden van de tonus kan dus plaatsvinden door het veranderen van de sterkte van een contractie-inducerende stimulus ofwel door het veranderen van de sterkte van een relaxatie-inducerende stimulus, dan wel een mengvorm.

Ritmische activiteit; electromechanische koppeling

De min of meer regelmatig optredende contracties van de maag, en dunne en dikke darm, samen ook wel genoemd de ritmische of fasische activiteit, worden veroorzaakt door een samenspel van neuronale en niet-neuronale factoren. Tot die niet-neuronale factoren rekenen we de interstitiële cellen van Cajal (ICC's), cellen die voorkomen in associatie met neuronale netwerken tussen en in de spierlagen van het maagdarmkanaal. Aan deze cellen wordt een pacemakerfunctie toegeschreven. Ze genereren spontaan schommelingen in de membraanpotentiaal die worden doorgegeven aan de gladde spiercellen. De schommelingen zijn op zich niet sterk genoeg om de gladde spiercel te doen contraheren en worden 'slow waves' genoemd. Het intrinsieke ritme van de cellen en dus de frequentie waarmee slow waves optreden is per species verschillend en hangt ook af van de plaats in het maagdarmkanaal (bijvoorbeeld bij de mens 3 per minuut in de maag en 12 per minuut in het bovenste deel van de dunne darm). Het intrinsieke ritme in de maag zelf is het hoogst op de grens tussen corpus en fundus en neemt af in de richting van het antrum. Het deel met de hoogste frequentie legt zijn ritme op aan de delen met een lagere frequentie. Met andere woorden, het fungeert als de primaire pacemaker en de geleiding verloopt dus onder normale omstandigheden van corpus-fundusgrens naar pylorus. De geleiding in circulaire richting verloopt sneller dan in longitudinale richting hetgeen van belang is voor de constructie van een ringvormige voortlopende contractie. De slow waves veranderen de membraanpotentiaal in die mate dat de spiercellen kunnen reageren op bijvoorbeeld een neurotransmitter zoals acetylcholine. Tijdens de slow-wave-activiteit wordt de drempelpotentiaal nodig voor calciuminflux bijna bereikt (er vindt geen contractie plaats). Indien in die periode acetylcholine via de muscarinereceptoren de gladde spiercel activeert, zal de drempelpotentiaal overschreden worden, openen ionkanalen zich (de actiepotentiaal) en vindt er een contractie plaats. De slow waves bepalen de 'timing' van de contracties, hun richting van voortgeleiding en de snelheid van hun voortgeleiding. Als iedere slow wave gevolgd wordt door een actiepotentiaal zien we een contractiepatroon

waarbij de frequentie van de contracties maximaal is. De slow waves bepalen dus ook de maximale frequentie. De neurotransmitters of andere boodschappers bepalen of er een contractie zal optreden en hoe sterk die contractie kan zijn. Omdat de contracties steeds gekoppeld aan de slow waves optreden, zal het voortlooppatroon van de contracties overeenkomen met het geleidingspatroon van de slow wave. Dus bijvoorbeeld op de maag lopen de contracties van de corpus-fundusgrens over de pylorus naar het antrum (zie www.smoothmap.org). Op de dunne darm vinden we de hoogste slow-wave-frequentie in het eerste deel, het duodenum; er treedt een geleidelijk verval op van het intrinsieke ritme tot aan de overgang naar de dikke darm. In de dikke darm is de intrinsieke frequentie van de slow waves nog slechts 30% van het ritme in het duodenum en neemt de invloed van de centrale controle geleidelijk toe, om gecontroleerde verwijdering van de ontlasting mogelijk te maken.

De peristaltische reflex

Het meest bestudeerde motiliteitsprogramma van het maagdarmkanaal is de peristaltische reflex. Het principe berust op 1. het waarnemen van de inhoud (sensore neuronen/cellen), 2. het doorsturen van de boodschap naar het netwerk voor informatie-integratie en het bepalen van een gepaste antwoord (interneuronen), en 3. het uitvoeren van de beslissing (motorneuronen). Voor de uitvoering is de activiteit van zowel de buitenste longitudinale spierlaag als de binnenste circulaire spierlaag van belang. De bolus wordt voortgestuwd door een contractie van de circulaire spierlaag aan de proximale zijde van de bolus en een gelijktijdige relaxatie van diezelfde spierlaag aan de distale zijde van de bolus. Tezelfdertijd trekken de longitudinale spieren aan de distale zijde samen terwijl die aan de proximale zijde verslappen. Dit leidt tot het voortbewegen van de inhoud van proximaal naar distaal.

Geïntegreerde functies en patronen als antwoord op de inhoud

De activiteit van het maagdarmkanaal wordt in grote mate bepaald door de inhoud. Een duidelijk voorbeeld hiervan is het verschil in activiteit in nuchtere toestand ten opzichte van de gevoede toestand.

De nuchtere staat

De kenmerkende motiliteitspatronen van de nuchtere staat, het zogenaamde migrerend motiliteitscomplex (MMC), komt voor in de maag en over de gehele lengte van de dunne darm. Het bestaat uit een groep zeer krachtige contracties, die ontstaan ofwel in de maag ofwel in het bovenste deel van de dunne darm. Van daaruit verplaatst deze groep contracties zich distaal om na ongeveer 90 minuten te eindigen in het distale deel van de dunne darm, het ileum. Daarna ontstaat er een nieuw activiteitsfront dat zich weer distaal verplaatst. Dit patroon, waarbij op iedere plaats van de maag en dunne darm iedere 90 minuten sterke activiteit kan worden gemeten, blijft behouden tot de inname van voedsel het onderbreekt. In een periode van 90 minuten vindt er dus sterke contractiele activiteit plaats afgewisseld door een rustfase (nagenoeg geen contracties) en een fase met onregelmatige activiteit die gelijkenis vertoont met de motiliteit in de gevoede toestand. Deze toename van activiteit is niet beperkt tot de motiliteit. Ook de maagzuursecretie, de pancreassapproductie en de galinstroom nemen toe, vooral tijdens de fase van onregelmatige activiteit. In het plasma neemt de concentratie van het hormoon motiline ook toe en bereikt een piek tijdens de fase van de sterke contracties. Motiline speelt een rol bij het opwekken van het MMC in de maag. Een MMC is duidelijk waarneembaar als maagdarmprommelingen, ook wel 'hongercontracties' genoemd. Ons huidig eetpatroon met 3-4 maaltijden met veelvuldige tussendoortjes, voorkomt vaak dat we tijdens de dag een MMC zullen ervaren. Het nuchtere patroon zal dus voornamelijk 's nachts voorkomen. Deze sterke MMC-contracties in de nuchtere maag zorgen ervoor dat onverteerbare resten (ook tabletten die niet zijn opgelost in het maagsap en door hun afmetingen niet getransporteerd kunnen worden in de gevoede fase) de maag kunnen verlaten. In het duodenum voorkomen deze sterke propulsieve contracties bacteriële overgroei. Het nachtelijke optreden van het MMC roept vragen op naar de relatie tussen het MMC en het nachtelijke zuurbranden van refluxpatiënten. De motiliteit van slokdarm en dikke darm wordt in veel mindere mate beïnvloed door het al of niet nuchter zijn. In de nuchtere fase beperkt de slokdarm zich tot het regelmatig transporteren van speeksel via een slikbeweging of tot het verwijderen uit de slokdarm van opstijgende maaginhoud (secundaire peristaltiek). De dikke darm blijft actief in de nuchtere staat. In de dikke darm blijft dan immers een zekere vullingsgraad behouden. De activiteit is wel iets zwakker dan na inname van een maaltijd. Een belangrijke vermindering van activiteit wordt

gezien tijdens de slaap, wat erop wijst dat het centraal zenuwstelsel een belangrijke invloed uitoefent op de motiliteit van de dikke darm.

De gevoede fase

Het nuchtere patroon wordt abrupt onderbroken wanneer de voedselopname aanvangt.

De slokdarmperistaltiek zorgt voor het transport van het voedsel naar de maag. Dit proces wordt gecoördineerd door de *Nervus vagus* (de tiende hersenzenuw) die ook een actieve verslapping van de onderste slokdarmsfincter en van de maagwand induceert. Dit is de receptieve relaxatie die van belang is voor het opvangen van het voedsel. Het slikken zorgt er dus voor dat de maag het voedsel kan ontvangen.

Het proces van receptieve relaxatie wordt gevolgd door een proces van 'adaptieve' relaxatie, dat ook door de *N vagus* gecontroleerd wordt. Het relaxerende deel van de maag (het corpus-fundusgebied) bepaalt met de daar heersende spiertonus, de mate waarin het voedsel wordt voortgestuwd naar het antrum voor de mechanische verkleining en daarmee de snelheid van de maaglediging.

Een te grote spanning in het bovenste deel van de maag induceert voorbijgaande relaxaties van de onderste slokdarmsfincter (Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations of TLESR's). Deze relaxaties laten lucht toe te ontsnappen (boeren) en leiden tot spanningsvermindering. Het is tijdens dit soort relaxaties dat maagzuur de mogelijkheid heeft mee op te stijgen in de slokdarm en daar de karakteristieke symptomen van zuurbranden kan veroorzaken.

Het proces van gecontroleerde maagtonus wordt enerzijds gestuurd door de slikbewegingen (vagale receptieve relaxatie) en anderzijds door de inhoud van het bovenste deel van de dunne darm, het duodenum. Vet in het duodenum induceert een grote maagrelaxatie die verdere lediging tegenhoudt totdat de darminhoud is verwerkt.

Zo ook met het proces van de afscheiding van maagzuur. Dit proces geeft een goed beeld van de complexe regulering van dit belangrijk onderdeel van de verteringsfunctie. Het zien van of denken aan voedsel leidt al tot de secretie van maagzuur, de 'cephale fase' van de zuurproductie. Ook hier speelt de *Nervus vagus* de hoofdrol. Als het voedsel de maag bereikt, stijgt de pH van de inhoud, waardoor de remmende werking van het zuur op de gastrinecellen wegvalt.

De gastrinecellen kunnen door onder andere de voortdurende vagale activatie en door het wegvallen van de remming overgaan tot het afgeven van gastrine,

een hormoon dat de vagaal gestimuleerde zuursecretie versterkt, de 'gastrische fase'. De gastrine-productie valt stil als de pH in het antrum, het distale deel van de maag, beneden 2.5 zakt op het einde van het verteringsproces in de maag. Wanneer het bovenste deel van het duodenum blootgesteld wordt aan een lage pH leidt dat tot secretie van secretine (aanzetten van de pancreassapproductie) en ook via extrinsieke zenuwbanen tot een remming van de maaglediging en van de maagzuurproductie, de 'intestinale fase'.

De peristaltiek van het onderste deel van de maag, corpus-antrum, zorgt voor de mechanische verkleining en de menging met het maagsap voor de chemische vertering. De peristaltische activiteit en de maagsapproductie worden beide mede gestuurd door het maaghormoon gastrine. Bovendien vergroot het gastrine de bloedtoevoer naar de maag, om de secretie mogelijk te maken en heeft het een groeibevorderende werking op de maagmucosa ter bescherming van de wand tegen de inhoud. Gastrine is daarmee een goed voorbeeld van het geïntegreerd samenwerken van een aantal deelfuncties in het maagdarmkanaal.

In de gevoede toestand tijdens de fase van maaglediging treedt er een synchronisatie op tussen de laagfrequente activiteit in het antrum (3 per min bij de mens) en de hoogfrequente activiteit in het duodenum (12 per min bij de mens). Dit patroon van antroduodenale coördinatie zorgt voor een optimaal distaal transport met een minimale kans op terugvloei van dunnedarminhoud naar de maag.

Het transport in de dunne darm vindt ook plaats met een aan de inhoud aangepaste snelheid. Niet-calorische inhoud reist sneller dan een hoog-calorische inhoud. Kortom, hoe meer werk, hoe trager de voortstuwing. Daarbij treden ook retroperistaltische bewegingen op. In tegenstelling tot de maag waar een primaire pacemaker zorg draagt voor het aborale transport, wordt de dunne darm gekenmerkt door de aanwezigheid van verschillende pacemakers waarvan de positie in de tijd varieert. De vanuit het pacemakergebied vertrekkende golven kunnen zich dus voortbewegen in aborale of in orale richting. Deze elektrische activiteit in samenspraak met de neuronale beïnvloeding die tot contractie leidt, zorgt voor een aangepaste verwerking met een overwegend distaal gericht transport. Naast de motorische activiteit speelt ook de secretoire activiteit een belangrijke rol bij het tot stand komen van een aangepaste behandeling van de inhoud. De galblaascontracties en pancreassapsecretie worden mede gecontroleerd door twee voor de dunne darm belangrijke hormonen, cholecystokinine

(CCK) en secretine. Door verdergaande chemische verkleining en aangepaste transportsnelheid wordt een optimale absorptie mogelijk.

Tijdens de maaltijd wordt niet alleen het bovenste deel van het maagdarmkanaal beïnvloed. Het distale deel van de dunne darm, het ileum, reageert ook met een toegenomen activiteit die de resten van de vorige maaltijd aan het einde van de dunne darm transporteren naar de dikke darm. Maar ook in het colon neemt de activiteit toe: de zogenaamde gastrocolische reflex. Daarbij spelen ook weer hormonale invloeden zoals van CCK een rol.

Onze kennis van de motiliteit van de dikke darm is nog zeer onvolledig. Veel van de vroegere metingen werden uitgevoerd in een lege darm, hetgeen mogelijk een verkeerd beeld geeft van de normale activiteit. Nieuwe technieken worden ontwikkeld om onze kennis van de motiliteit van de dikke darm te vergroten. Een opvallende activiteit die op het colon voorkomt, is de HAPC (Hoge Amplitude Propulsieve Contractie). Een dergelijke activiteit bestaat uit één of meerdere, uiterst krachtige, peristaltische golven die in staat zijn om de inhoud van de dikke darm over relatief grote afstand voort te stuwten. Ze gaan vaak vooraf aan een defecatie. Deze contracties komen vooral voor kort na het opstaan of na het ontbijt. Tijdens de nacht komen deze HAPC's niet voor. Als wij ontwaken en daarmee ook het colon, treden deze contracties iets frequenter op dan gedurende de rest van de dag. Het aantal HAPC's is duidelijk verminderd bij patiënten met constipatie. Naast de gastrocolische reflex en de HAPC's, zijn de segmentale haustrale bewegingen van groot belang. Zij zorgen voor menging samengaand met traag transport waardoor voornamelijk de waterresorptie mogelijk wordt gemaakt. De haustrale insnoeringen, kenmerkend voor de dikke darm, zijn geen anatomische vernauwingen, maar een door trage tonische contracties tot stand gebrachte compartimentalisatie.

Braken

Dit algemeen proces van distaal transport verandert in een overwegend retro-peristaltische activiteit ter voorbereiding op het braken. Daarbij wordt de inhoud van de dunne darm teruggebracht naar de maag die actief verslapt. Sterke contracties van de abdominale spieren en de maag zorgen voor het voortstuwen in orale richting door een niet-contraherende slokdarm. Het braakproces is één van de min of meer vastliggende patronen dat uitgelokt kan worden zowel door intraluminale factoren (inhoud, mucosale schade) als door invloeden

vanuit het centraal zenuwstelsel of door bepaalde farmaca (bijvoorbeeld het chemotherapeuticum cisplatinum). Het op dit proces medicamenteus ingrijpen kan dan ook op verschillende niveaus liggen zoals, de darmwand, chemoreceptor-triggerzone en vagale nuclei.

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat het verteringsproces een zorgvuldig begeleid, gecontroleerd en bestuurd proces is waarbij onder andere de extrinsieke zenuwen (N vagus), de lokale reflexbanen, de neuronen in de wand van het maagdarmkanaal, de secretoire enterocyten en de gladde spiercellen samenwerken met als gevolg een op elkaar afgestemd patroon van secretoire en motorische activiteit als gepast antwoord op het aangeboden voedsel. Daarnaast speelt de informatie die vanuit het maagdarmkanaal wordt doorgegeven naar het centraal zenuwstelsel en de verdere behandeling van deze signalen in het brein, een belangrijke rol bij de regeling van de inname van voedsel en het daarmee gepaard gaande verzadigingsgevoel en beloningsproces; een functie die in de Westerse samenleving steeds meer ontregeld lijkt te raken.

De beïnvloeding van secretie en motiliteit

De verschillende onderdelen van het verteringsproces worden gereguleerd door het afscheiden van hormonen (gastrine, cholecystokinine, secretine en motiline) en van andere boodschappermoleculen in de wand van het maagdarmkanaal, waarvan acetylcholine (Ach) en stikstofoxide (NO) de belangrijkste zijn, naast Substance P, vasoactive intestinal peptide (VIP), guanyline, adenosinetrifosfaat (ATP) en biogene amines zoals serotonine (5-HT), noradrenaline en histamine. De uitgebreide kennis over deze boodschappermoleculen en de moleculair-biologische interacties met hun receptoren en daaruit voortvloeiende intracellulaire activiteiten, bieden mogelijkheden om de processen op een doelgerichte manier te beïnvloeden indien een bepaalde functie verstoord zou zijn. Deze aanpak wordt vooral gebruikt bij het beïnvloeden van de motiliteit, terwijl voor de beïnvloeding van secretoire processen de aandacht vooral gaat naar een rechtstreeks effect op de transporters of de mechanismen die de transporters aansturen. Het behandelen van deze farmacologische beïnvloeding valt buiten het kader van dit hoofdstuk.

Transit van darminhoud

In de darm zijn drie belangrijke segmenten te onderscheiden, wanneer we praten over transport van de inhoud van de darm: de maag, de dunne en de dikke darm. Voor opname van geneesmiddelen is in beginsel de dunne darm, en dus ook de verblijftijd hierin, het belangrijkste. Dit is vooral zo omdat dit gedeelte de grootste opnamecapaciteit heeft door het grote oppervlak van de darmwand, maar ook door aanwezigheid van een aantal actief-transportsystemen.

De maag

De verblijftijd in de maag is zeer sterk afhankelijk van de grootte van de farmaceutische vorm (van vloeibaar tot een grote monolythische pellet) en van de voedingstoestand. Vloeibare vormen en kleine pellets (< 2 mm) verlaten de maag vrij snel (van minuten tot enkele uren) en worden niet sterk beïnvloed door de voedingstoestand. Bij enkelvoudige vormen (pellets) kan de maagretentie verlengd worden tot vele uren, soms wel langer dan 12 uur.

De dunne darm

De verblijftijd van de inhoud van de dunne darm is zeer weinig variabel. Of het nu een vloeistof, kleine pellets (< 2 mm) of grotere monolythen betreft, de transit van pylorus tot eind ileum is \approx 3-4 uur. Dit heeft consequenties voor tabletten die een geneesmiddel moeten afgeven die bij voorkeur of alleen maar in de dunne darm worden opgenomen.

De dikke darm

De rol van de dikke darm is het terugopnemen van water en zouten uit de faeces, en leidt tot een soms aanzienlijk lange verblijftijd. Deze zijn vooral sterk persoons- en situatieafhankelijk (stress!) en kan variëren van enkele uren tot zelfs enkele dagen.

PROF. DR C VERVAET



Chris Vervaet studeerde in 1992 af als apotheker aan Universiteit Gent. Hij promoveerde in 1997 aan dezelfde universiteit met als proefschrift 'Invloed van proces- en formulatieparameters op de kwaliteit van pellets geproduceerd door middel van extrusie/sferonisatie'. Als post-doc (1998-1999) aan de Virginia Commonwealth University (USA) bestudeerde hij de ontwikkeling van monodisperse aerosolen en de electrostatische interacties tussen In 2001 werd hij benoemd als docent aan de faculteit Farmaceutische Wetenschappen (Universiteit Gent) binnen het vakgebied Farmaceutische Technologie. Hij doet voornamelijk onderzoek naar de ontwikkeling van innovatieve doseringsvormen voor humane en veterinaire toepassingen. Hierbij spitst zijn onderzoek zich toe op de volgende onderzoeksdomeinen: gecontroleerde geneesmiddelvrijstelling (via hot-melt extrusie en injection moulding), bioadhesie, granulatie/compressie, pellets en optimaliseren van de biologische beschikbaarheid van slecht wateroplosbare geneesmiddelen.

TOEDIENINGSVORMEN VOOR DE MONDHOLTE

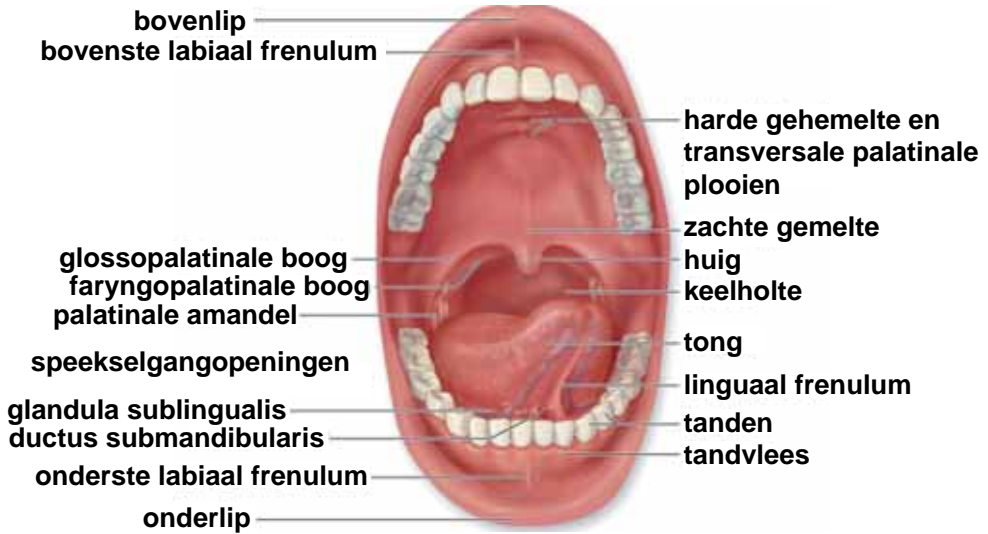
Els Mehuys en Chris Vervaet

Inleiding

Geneesmiddelen worden meestal toegediend via de perorale route (letterlijk: *per os*, via de mond) omwille van de eenvoud van deze toedieningsmethode. Omdat presystemische geneesmiddelfabrikaat kan optreden in het maagdarmkanaal en/of de lever, is de biologische beschikbaarheid voor sommige geneesmiddelen laag na perorale toediening. De parenterale route heeft dit nadeel niet, maar heeft wel een aantal andere belangrijke beperkingen zoals hoge kosten, lage therapietrouw en korte werkingsduur. Daarom heeft men de voorbije decennia een aantal alternatieve toedieningsroutes geëvalueerd. Eén daarvan is buccale geneesmiddeltoediening, of geneesmiddeltoediening via de mondholte. Deze route kan gebruikt worden voor lokale applicatie van geneesmiddelen (namelijk bij buccofaryngeale aandoeningen), alsook om medicatie in de systemische circulatie te brengen (als alternatief voor perorale toediening). Dit artikel geeft een overzicht van de verschillende toedieningsvormen voor de mondholte, en de formuleringsaspecten die hierbij van belang zijn.

Anatomie van de mondholte

De mondholte is opgebouwd uit de lippen, het verhemelte, de wangen, de tong, de boven- en onderkaak, het gebit, het tandvles (gingiva), en de openingen van de afvoerkanalen van de speekselklieren (figuur 1). De mondholte is bekleed met een slijmvlies (mucosa) dat bestaat uit een meerlagig epitheel, dat een barrière vormt tegen het binnendringen van micro-organismen. De dikte van de mondmucosa verschilt naargelang de plaats in de mondholte: de buccale mucosa (= de binnenkant van de wangen) is 500-800 μm dik, terwijl de mucosa ter hoogte van het hard en zacht verhemelte, de bodem van de mond, de onderzijde van de tong, en de gingiva 100-200 μm dik zijn. Ook de samenstelling van het epitheel is niet overal in de mondholte hetzelfde. De mucosale zones die blootgesteld worden aan mechanische stress (de gingiva, het hard verhemelte en de bovenkant van de tong) zijn gekeratiniseerd, terwijl de mucosa van het zacht verhemelte, de sublinguale en de buccale regio niet gekeratiniseerd zijn. Door deze verschillen in dikte en samenstelling van de mucosa zijn sommige zones van de mondholte meer permeabel voor geneesmiddelen dan andere.



Figuur 1. Anatomie van de mondholte.

Voor- en nadelen van geneesmiddeltoediening via de mondholte

De mondholte is om diverse redenen een interessante toedieningsroute voor geneesmiddelen. Eén van de voornaamste voordelen is dat buccale geneesmiddeltoediening erg eenvoudig en bovendien pijnloos is voor de patiënt, wat de therapietrouw ten goede komt. Heel wat patiënten (voornamelijk geriatrische en pediatrie) ervaren immers problemen met het slikken van tabletten en capsules. Voor hen kunnen buccale geneesmiddelvormen een oplossing bieden. Een tweede voordeel is dat de mondmucoosa goed gevasculariseerd is en dat de afvoerende bloedvaten rechtstreeks in de vena jugularis (halsader) uitmonden. Hierdoor komt het geneesmiddel onmiddellijk in de systemische circulatie terecht, waardoor snel therapeutische plasmaconcentraties bereikt worden (belangrijk voor bijvoorbeeld analgetica). Bovendien wordt zo het eerste-passage-effect ('first-pass effect') in de lever, alsook mogelijke afbraak van het geneesmiddel door contact met de gastro-intestinale sappen (zoals maagzuur) vermeden. Ten derde, de turnover van de cellen in de buccale regio bedraagt 5-6 dagen, wat het midden houdt tussen de trage turnover van de cellen van de huid en de snelle turnover van de gastro-intestinale tractus. Dit betekent dat een bioadhesieve geneesmiddelvorm gedurende meerdere uren

tot dagen ter plaatse kan blijven, zonder dat de adhesie verstoord wordt door een snelle celdeling.

Er zijn echter ook enkele nadelen verbonden aan de mondholte als toedieningsweg voor medicatie. Het voornaamste nadeel is het beperkte oppervlak van de mond mucosa, waardoor het oppervlak beschikbaar voor geneesmiddelabsorptie klein is (zeker in vergelijking met het absorptieve oppervlak van de dunne darm). Een andere beperking is de continue speekselproductie in de mond (0.5-2 l/dag), wat tot een verdunning van de geneesmiddelconcentraties leidt. Daarentegen kan er bij patiënten met onvoldoende speekselproductie (xerostomie: droge mond als gevolg van ouderdom, bepaalde geneesmiddelen of bestralingstherapie) mogelijk te weinig speeksel zijn om het geneesmiddel in oplossing te brengen. Oplossen van het geneesmiddel in het speeksel is immers een *conditio sine qua non* voor absorptie door de mond mucosa heen. De slechte smaak van bepaalde geneesmiddelen kan ook tot (therapietrouw)problemen leiden, zeker bij kinderen en bij patiënten met misselijkheid als gevolg van hun ziekte of als gevolg van co-medicatie. In geval van bioadhesieve buccale geneesmiddelvormen kunnen voedselinname en mondbewegingen de geneesmiddelvorm verplaatsen of zelfs losmaken. Dit kan eventueel leiden tot het ongewenst inslikken van de vorm, met risico op verstikking. Ook zorgt de aanwezigheid van een bioadhesief tablet in de mond voor enig ongemak bij de patiënt tijdens eten of drinken.

Formulering van buccale geneesmiddelvormen: enkele algemene beschouwingen

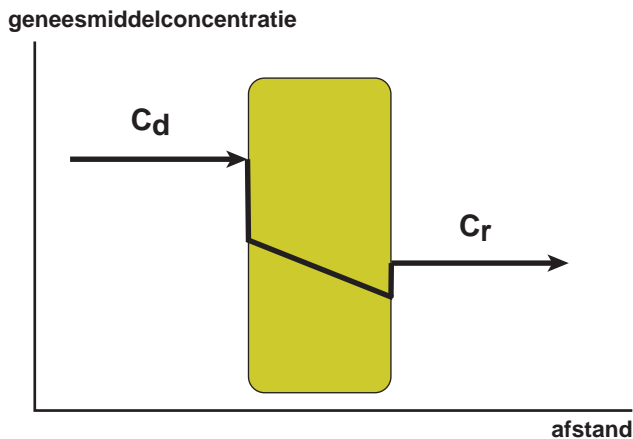
Bij het formuleren van toedieningssysteem voor de mondholte moet rekening worden gehouden met enkele fysiologische, farmacologische en farmaceutische aspecten.

Fysiologische aspecten

De twee belangrijkste factoren die de geneesmiddelabsorptie vanuit de mond beïnvloeden, zijn de permeabiliteit van de mond mucosa voor het geneesmiddel, en de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel.

Men moet er zich van bewust zijn dat de buccale membranen geen absorberend epitheel zijn zoals de intestinale membranen, en dat ze als functie hebben de onderliggende weefsels te beschermen tegen het binnenkomen van vreemde

stoffen (zoals antigenen) of tegen beschadiging tijdens het kauwen van voedsel (gekeratiniseerd weefsel). Bovendien ligt op de buccale membranen een laag mucus en speeksel, wat ook een barrière vormt voor de geneesmiddelabsorptie. Geneesmiddelen penetreren het buccale epitheel uitsluitend via passieve diffusie. Passieve diffusie is het verplaatsen van geneesmiddelmoleculen van de ene ruimte naar de andere door een concentratieverschil tussen beide ruimtes, zonder dat een carrier of energie nodig is (figuur 2).

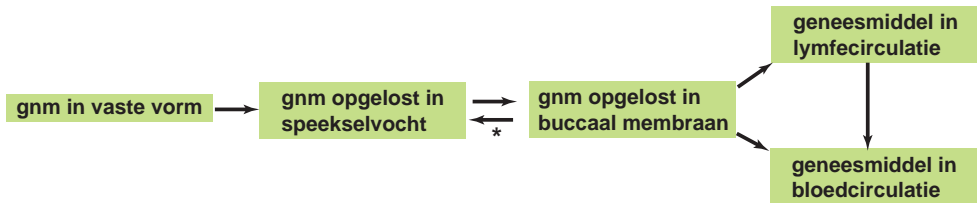


Figuur 2. Passieve diffusie van geneesmiddelen. Passieve diffusie gebeurt onder invloed van een concentratiegradiënt. Dit betekent dat het geneesmiddel zich door een membraan beweegt vanuit een plaats met hoge concentratie (in dit voorbeeld in de mondholte of speeksel, het zogenaamde donorcompartiment, C_D) naar een plaats met lage concentratie (in dit voorbeeld het bloed, het zogenaamde receptorcompartiment, C_R).

Daar het mondepitheel niet overal dezelfde samenstelling (gekeratiniseerd en niet-gekeratiniseerd) en dezelfde dikte heeft, zijn sommige zones van de mondholte meer permeabel voor geneesmiddelen dan andere. Zo werd de systemische absorptie van isosorbidedinitraat bepaald, na aanbrengen van een tablet op de buccale (binnenkant wang), sublinguale (onder tong) en palatale (gemelte) mucosa. Hieruit bleek dat sublinguale applicatie hogere serumspiegels gaf dan buccale toediening. Na palatale applicatie van de tablet werd geen geneesmiddel teruggevonden in het serum. Dit werd toegeschreven aan het feit dat het palataal epitheel gekeratiniseerd is (en zo een grotere barrière voor absorptie vormt), terwijl de buccale en sublinguale mucosa dit niet zijn.

Daarnaast moet ook rekening gehouden worden met het feit dat buccale absorptie van het geneesmiddel niet betekent dat het geneesmiddel meteen in de systemische

circulatie komt. Zo kan het geneesmiddel opgeslagen worden in de buccale membranen (soms het 'membraanreservoir' genoemd). Van hieruit kan het geneesmiddel opgenomen worden in de systemische circulatie, maar kan een gedeelte ook teruggediffunderen naar de mondholte (figuur 3). Welke componenten van de mond mucosa precies verantwoordelijk zijn voor 'vasthouden' van het geneesmiddel, is nog niet opgehelderd.



Figuur 3. Schematisch overzicht van de absorptiekinetiek van buccale geneesmiddelen. 'gnm' = geneesmiddel; * = teruggediffusie van opgenomen geneesmiddel naar de mondholte.

Naast de permeabiliteit van de mond mucosa voor het geneesmiddel zijn ook de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel van cruciaal belang. Er moet met 3 fysicochemische geneesmiddelparameters rekening worden gehouden: (1) de moleculaire grootte, in casu het moleculair gewicht, (2) de ionisatiegraad in het speekselvocht, en (3) de oplosbaarheid. Dat de grootte van de geneesmiddelmoleculen een rol speelt, ligt voor de hand. Zo zijn grote moleculen (zogenaamde macromoleculen, zoals bijvoorbeeld eiwitten) niet in staat om door de mond mucosa te diffunderen. Wat betreft de ionisatiegraad is het zo dat een geneesmiddel pas door de lipidemembranen van de mond mucosa diffundeert als het in niet-geïoniseerde (of vetoplosbare) vorm is. In welke mate een geneesmiddel zich in het speeksel (dat een pH van 6.4 heeft) in de niet-geïoniseerde vorm bevindt, hangt af van de pKa van het geneesmiddel. De meeste geneesmiddelen zijn zwakke zuren of basen, wat inhoudt dat er in het speekselvocht een evenwicht is tussen de niet-geïoniseerde en de geïoniseerde vorm. Bovendien is het zo dat er slechts diffusie door de mondmembranen plaatsvindt indien het geneesmiddel opgelost is in het speeksel. Dit betekent dat het geneesmiddel enerzijds voldoende wateroplosbaar moet zijn om in het speeksel op te lossen, maar anderzijds ook voldoende vetoplosbaar (of niet-geïoniseerd) om in de lipide-membranen te diffunderen. Dit is een algemene regel die geldt voor geneesmiddelopname in de mond, maagdarmkanaal, huid, en dergelijke. Een vaak gebruikte parameter

om de mate van vetoplosbaarheid van een geneesmiddel uit te drukken is de octanol-water partiticoëfficiënt, ook wel de log P genoemd: de logaritme van (oplosbaarheid in vet)/(oplosbaarheid in water).

Farmacologische aspecten

De keuze voor een bepaalde toedieningsvorm wordt uiteraard ook bepaald door het doel van de therapie. Hierbij maken we een onderscheid tussen geneesmiddelvormen voor lokale therapie, de behandeling van mondziekten en geneesmiddelvormen voor systemische therapie. Een formulering voor lokale therapie moet het geneesmiddel zo lang mogelijk en in zo hoog mogelijke concentratie in de mondholte houden. Terwijl voor systemische toediening vooral de hoeveelheid geneesmiddel die door de mucosa getransporteerd wordt, van belang is.

Daarnaast zijn ook de organoleptische eigenschappen van het geneesmiddel en van de formulering belangrijk bij medicatietoediening via de mondholte. Een slechte smaak of een toedieningssysteem met ruwe textuur zullen een negatieve invloed hebben op de therapietrouw.

Farmaceutische aspecten

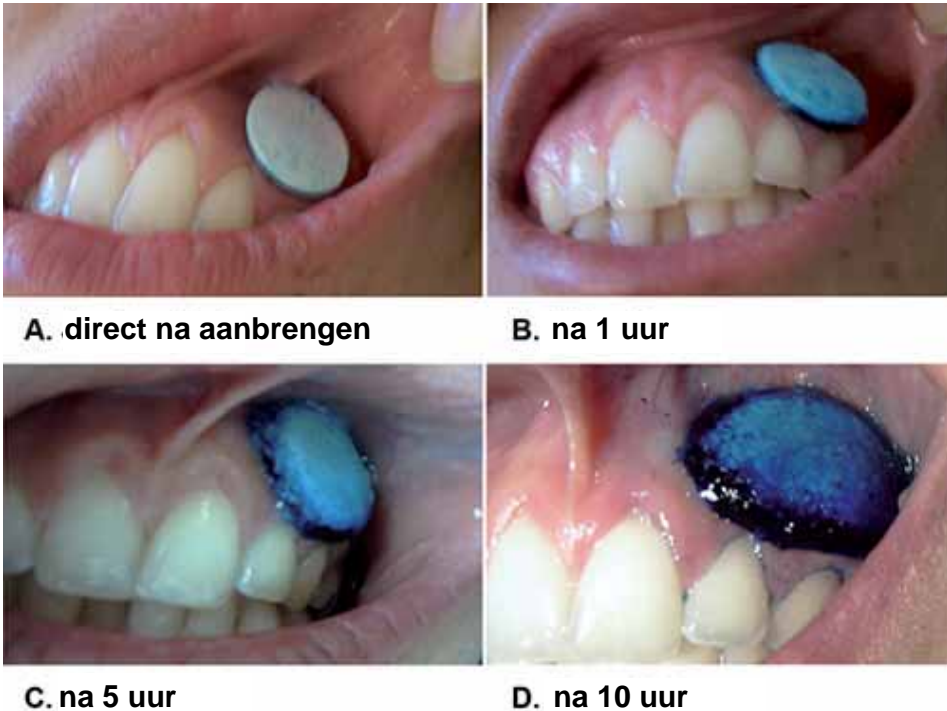
Geneesmiddelafgifte uit de formulering en absorptie van dat geneesmiddel in/door de mondmucosa hebben een grote invloed op het therapeutisch effect. Daarom worden vaak hulpstoffen toegevoegd aan de formulering om de geneesmiddelafgifte en -absorptie te verbeteren. Frequent gebruikte hulpstoffen zijn: absorptieverhogers, bioadhesieven, enzyminhibitoren en oplosbaarheidsverhogers.

- **absorptieverhogers**

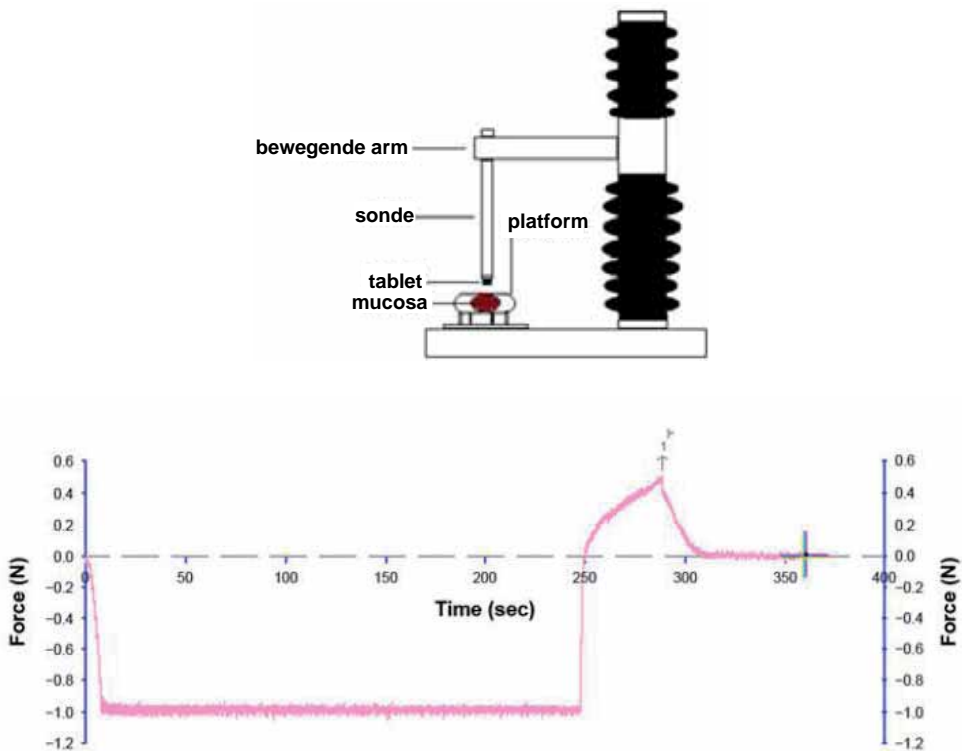
Absorptieverhogers kunnen absorptie door de mondmucosa verbeteren omdat ze: de fluiditeit van de celmembranen doen toenemen, structurele inter- en/of extracellulaire lipiden extraheren, cellulaire proteïnen wijzigen, of de mucuslaag beïnvloeden. Galzouten, vetzuren en natriumlaurylsulfaat zijn de meest onderzochte absorptieverhogers, maar omwille van hun irriterend vermogen en toxiciteit worden deze producten momenteel nog niet gebruikt in de gecommmercialiseerde buccale geneesmiddelvormen. Het huidige onderzoek spitst zich dan toe op de zoektocht naar absorptieverhogers zonder membraantoxiciteit.

- bioadhesieven

De mondholte is geschikt voor bioadhesieve toedieningsvormen, omwille van het gladde en immobiele oppervlak en de vlotte toegankelijkheid. Bioadhesieve vormen zijn vooral nuttig wanneer het geneesmiddel gedurende langere tijd of op een specifieke plaats plaats moet worden toegediend. Men maakt hiervoor gebruik van polymeren met bioadhesieve eigenschappen, zoals bepaalde biopolymeren (bijvoorbeeld chitosan, alginaten) en synthetische polymeren (bijvoorbeeld cellulosederivaten, polyacrylzuur-polymeren). Deze polymeren hechten zich aan de mondmucosa (onder andere via waterstofbrugvorming en van der Waals-interacties) en hydrateren langzaam (figuur 4), waardoor het geneesmiddel via diffusie of erosie uit de gehydrateerde polymeermatrix wordt vrijgesteld. Factoren zoals speekselsecretie, voedselinname, pH van het speeksel en turnover van de cellen van de mondmucosa hebben een invloed op de bioadhesie en moeten bestudeerd worden bij ontwikkeling van een bioadhesieve buccale formulering. Zo evalueert men het adhesief vermogen van de vorm door de kracht te meten die nodig is om de bioadhesieve tablet van de mondmucosa te verwijderen (figuur 5).



Figuur 4. Langzame hydratatie van een bioadhesief tablet (Perioli et al, 2007).



Figuur 5. Proefopstelling om de bioadhesieve kracht van de tablet te evalueren (boven) en voorbeeldgrafiek (onder). Nadat de bioadhesieve tablet wordt vastgemaakt aan de probe, wordt de tablet gedurende een bepaalde tijd met een welbepaalde kracht in contact gebracht met de mucosa door de positie van de probe te wijzigen. Vervolgens wordt de kracht gemeten die nodig is om de tablet los te trekken van de mucosa. Deze kracht stemt overeen met de piekwaarde (aangeduid met pijl) van het krachtprofiel (N) in functie van tijd (sec).

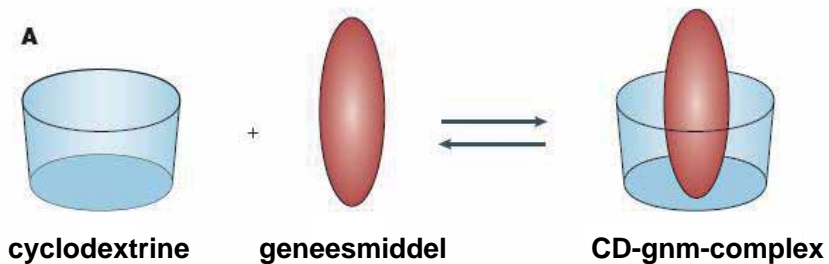
- enzyminhibitoren

De buccale mucosa heeft een lage enzymatische activiteit, waardoor afbraak van geneesmiddelen in de mondholte beperkt is. Er zijn echter proteolytische (= eiwitplitsende) enzymen aanwezig, die peptide-/proteïnegeneesmiddelen kunnen afbreken. Daarom worden soms enzyminhibitoren aan de formulering toegevoegd, die aan het enzym binden om hun activiteit te reduceren.

- oplosbaarheidsverhogers

Zoals hierboven reeds vermeld moet een geneesmiddel opgelost zijn in

het speeksel vooraleer het kan worden opgenomen door de mondmucoza. Dit is voor sommige slecht wateroplosbare geneesmiddelen een probleem, met een lage biologische beschikbaarheid tot gevolg. Daarom worden soms oplosbaarheidsverhogende stoffen toegevoegd, zoals cyclodextrines, die een goed wateroplosbaar complex vormen met diverse geneesmiddelen (figuur 6).



Figuur 6. Cyclodextrine-geneesmiddelcomplex.

Huidige buccale geneesmiddelvormen

Er zijn verschillende toedieningsvormen voor de mondholte ontwikkeld, zowel voor lokale als voor systemische werking. De voornaamste zijn:

- oplossingen (mondspoelingen en keelsprays)
- halfvaste vormen (gels en pasta's)
- zuigtabletten en 'lolly's'
- kauwgom
- sublinguale sprays en tabletten
- bioadhesieve tabletten
- orodispergeerbare tabletten

Hierna worden deze vormen meer in detail besproken.

Oplossingen, halfvaste vormen en zuigtabletten

Dit zijn de eenvoudigste buccale toedieningsvormen en worden gebruikt voor lokale behandeling van buccofaryngeale aandoeningen (zoals gingivitis, mycosen, afters en keelpijn). Nadeel is hun korte werkingsduur, veroorzaakt door de korte verblijftijd in de mondholte.

Een bijzondere vorm van de zuigtablet is de fentanylolly (Actiq®), gebruikt bij doorbraakpijn tijdens de behandeling met opioïden van chronische pijn bij kanker. Deze toedieningsvorm wordt een lolly genoemd, omdat het bestaat uit een zuigtablet die op een applicator is geplaatst (figuur 7). De patiënt dient deze lolly langs de binnenkant van de wang (buccaal) te bewegen om een maximale blootstelling aan het geneesmiddel te bewerkstelligen (gebruiksduur maximaal 15 min). Dit vereist een nauwgezette instructie aan de patiënt. De buccale absorptie van het geneesmiddel zorgt voor een snelle pijnverlichting ($t_{max} = 20-40$ min). Zo loopt bij een te snelle opname vanuit de lolly (indien de pijn verdwijnt binnen 2 minuten) de patiënt het gevaar teveel fentanyl binnen te krijgen, en dient de dosis naar beneden te worden bijgesteld. Ongeveer 25% van het geneesmiddel wordt snel via de buccale mucosa opgenomen en ca. 25% wordt langzaam via het maag-darmkanaal opgenomen.



Figuur 7. Fentanyl'olly' Actiq®.

Kauwgom

Gemedicanteerde kauwgom wordt met succes gebruikt in de behandeling van mondaandoeningen en als nicotinevervangende therapie.

Nicotine-kauwgom werd ontwikkeld omdat de absorptie van nicotine door de mond mucosa sneller verloopt dan door de huid. Bij langzaam kauwen van de

gom gedurende 30 min wordt 90% van de nicotine-dosis afgegeven. Het gebruik van dergelijke kauwgom leidt tot steady-state-concentraties van nicotine, dit in tegenstelling tot de scherpe concentratiepiek die ontstaat tijdens het roken. Het mogelijk inslikken van een deel van de nicotine tijdens het kauwen zorgt voor een geringer effect en kan ook gastro-intestinaal ongemak veroorzaken. Nicotine is ook onder de vorm van sublinguale tabletten (Nicorette® microtab) en zuigtabletten (Nicotinell®, Niquitin®, Nicopass®) op de markt.

Sublinguale sprays en tabletten

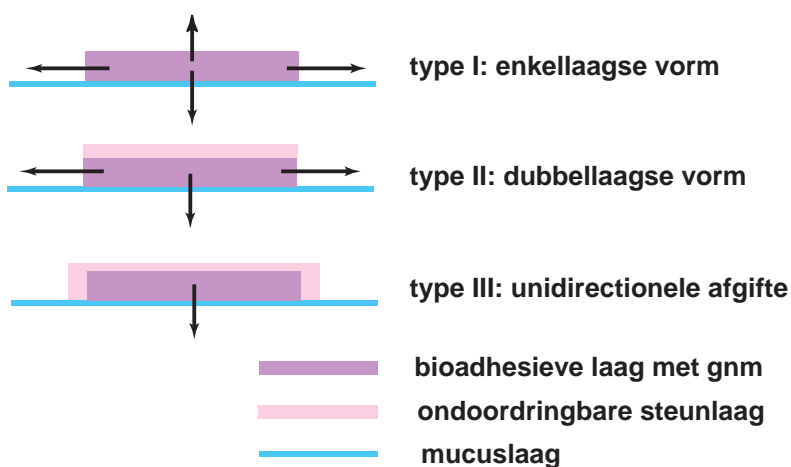
De anti-angina pectoris farmaca nitroglycerine en isosorbidedinitraat hebben een hoog first-pass-effect, waardoor hun biologische beschikbaarheid na perorale toediening laag is. Om het eerste passage metabolisme te omzeilen worden beide geneesmiddelen vaak sublinguaal toegediend. Nitroglycerine is enkel als oromucosale spray in de handel. Het wordt onvolledig en variabel, maar snel door het mondslimvlies geresorbeerd. Het therapeutisch effect van nitroglycerine kan soms reeds optreden na twintig tot dertig seconden, maar de werkingsduur is beperkt (30-60 min). Deze toedieningsvorm is enkel geschikt voor gebruik in acute situaties (tijdens een aanval van agina pectoris of net vóór een inspanning die een aanval kan uitlokken). Sublinguale nitroglycerine-tabletten zijn niet meer op de markt vanwege stabiliteitsproblemen; vrij snel na opening van de geneesmiddelverpakking treedt ontleding van nitroglycerine op door blootstelling aan vocht en warmte.

Isosorbidedinitraat is in de handel in de vorm van sublinguale tabletten. Oromucosaal wordt het snel en volledig opgenomen, zij het iets langzamer dan nitroglycerine (aanvang werking isosorbidedinitraat: 2-10 min tegenover nitroglycerine: 1-3 min). Ook houdt de werking van isosorbidedinitraat (1-2 u) langer aan dan van nitroglycerine (30-60 min). Theoretisch kan dit een voordeel zijn bij het voorkomen van een angina-pectoris-aanval geïnduceerd door inspanning.

Bioadhesieve tabletten

Bioadhesieve tabletten kleven aan de buccale mucosa en geven – na hydratatie – op vertraagde wijze het geneesmiddel vrij. Zij worden op dezelfde manier geproduceerd als conventionele tabletten. Omdat eenvoudige éénlagige tabletten ook geneesmiddel ‘lekken’ in de mondholte (figuur 8, type I) werden meerlagige

tabletten ontwikkeld. Door aan de ‘achterzijde’ van de tablet een impermeabele laag aan te brengen krijgt men een (quasi) unidirectionele geneesmiddelaafgifte (figuur 8, type II en III). Bifasische geneesmiddelvrijstelling is een andere toepassingsmogelijkheid van dergelijke meerlagige tabletten. Hierbij bestaat de tablet uit een laag met snelle geneesmiddelaafgifte en een laag met trage geneesmiddelvrijstelling. Dit is bijvoorbeeld interessant bij nicotinesubstitutie. De laag met snelle geneesmiddelaafgifte simuleert de hoge plasmapijken die snel bereikt worden tijdens het roken en verhoogt zo de slaagkans van het stoppen met roken. Een belangrijk aandachtspunt bij de ontwikkeling van meerlagige tabletten is de adhesie tussen beide lagen. Indien deze onvoldoende is, kunnen de lagen immers van elkaar loskomen tijdens applicatie. Naast bioadhesieve buccale tabletten wordt momenteel ook geëxperimenteerd met bioadhesieve films en patches, geproduceerd via solvent casting of hot-melt extrusie (beide technieken zijn afkomstig uit de polymeerindustrie).



Figuur 8. Schematische weergave van het principe van buccale bioadhesieve tabletten (naar Hao en Heng, 2003).

Een bioadhesieve buccale tablet met testosteron werd ontwikkeld (Striant® SR; indicatie: hypogonadisme bij de man, veroorzaakt door een tekort aan testosteron). Testosteron is onderhevig aan een hoog eerste-passage-effect en heeft een lage biologische beschikbaarheid na perorale toediening (ongeveer 3%). Aangezien de biologische beschikbaarheid van testosteron, toegediend als Striant® SR, ongeveer

10% ($t_{\max} = 10-12$ u) bedraagt, werd de oromucosale route via bioadhesieve tabletten als alternatief gekozen. Het bioadhesieve buccale tablet (die 30 mg testosteron bevat) moet tweemaal daags aangebracht worden met een interval van ca. 12 uur, bij voorkeur na het poetsen van de tanden, met de bolle kant tegen het tandvles net boven de snijtanden, telkens aan een andere kant van de mond. Voor een goede hechting dient het tablet gedurende 30 seconden stevig op zijn plaats te worden gehouden met de vinger bovenop de lip ter hoogte van de applicatieplaats. Bij het gebruik van buccale tabletten dient men ook omstandigheden te vermijden die het kleven van het tablet verstoren (zoals kauwgom of aanraken van het tablet). Recent is ook een buccaal bruistablet met fentanyl op de markt gebracht (Fentora[®], niet op de markt in Nederland). Dit bioadhesieve tablet moet op het tandvles gekleefd worden, waarna dit – onder bruisen – snel oplost. Fentora[®] werd als bruistablet geformuleerd om zo de mate en de snelheid van de fentanylabsorptie door de mondmucosa te bevorderen. De biologische beschikbaarheid van Fentora[®] ligt hoger dan die van de fentanyllolly Actiq[®], en bovendien treedt de werking sneller in; een mogelijk nadeel is dat de toediening zoals bij Actiq[®] niet kan worden gestopt.

Ook een bioadhesieve buccaal tablet met miconazol (Loramyc[®]) is commercieel beschikbaar, gebruikt ter behandeling van orofaryngeale candidiasis bij immunodeficiëntie.

Orodispergeerbare tabletten

Orodispergeerbare tabletten (ook wel smelttabletten genoemd) zijn tabletten die, zonder te kauwen, in enkele seconden tijd in de mond oplossen of dispergeren, waarna ze zonder water kunnen worden doorgeslikt. Ze zijn vooral nuttig bij patiënten met slikproblemen, in situaties waar men geen water bij de hand heeft of in situaties waar een snel geneesmiddeleffect gewenst is (zoals bij pijn of een migraine-aanval). Daar smelttabletten in de mond desintegreren, kan er, naast geneesmiddelopname in het maagdarmkanaal, ook oromucosale en pregastrische resorptie optreden. Dit kan voor sommige geneesmiddelen tot een sneller effect en een verhoging van de biologische beschikbaarheid leiden. Dit werd bijvoorbeeld vastgesteld voor hydrochlorothiazide.

Er zijn verschillende technieken om orodispergeerbare tabletten te produceren, namelijk vriesdrogen, vochtige compressie of conventionele tabletcompressie. Bij vriesdrogen wordt een vloeibaar mengsel van geneesmiddel en hulpstoffen

in een blisterverpakking gegoten, waarna het vocht uit de diepgevroren geneesmiddeloplossing wordt verwijderd via sublimatie. Hierdoor verkrijgt men zeer lichte en poreuze tabletten, die wanneer ze op de tong geplaatst worden quasi onmiddellijk desintegreren. Nadelen zijn hun beperkte mechanische sterkte (daarom verpakking in strips met afdekfolie in plaats van doordrukstrips, om beschadiging te voorkomen), vochtgevoeligheid en hoge productiekosten. Een andere techniek is vochtige compressie. Hierbij bevochtigt men een poedermengsel (bestaande uit geneesmiddel en hulpstoffen) met water of ethanol, waarna men dit mengsel samenperst tot tabletten. Dit gebeurt met een druk die lager ligt dan bij conventionele tabletcompressie, om zo een poreuze structuur (en dus snellere desintegratie) te vormen. Vervolgens laat men de tabletten aan de lucht drogen. Nadelen zijn opnieuw de beperkte mechanische sterkte (omwille van de hoge porositeit), waardoor ze kunnen breken bij transport of manipulatie, alsmede de hoge productiekosten. De derde productietechniek is conventionele tabletcompressie, aantrekkelijk omwille van zijn eenvoud en lage kosten. Tal van modificaties aan het klassieke tabletteerproces (zoals vochtbehandeling, sublimatie en sintering) werden uitgetest om orodispergeerbare tabletten (met voldoende porositeit en te zelfde tijd voldoende mechanische sterkte) te produceren. Verscheidene orodispergeerbare tabletten zijn in de handel, onder andere voor de behandeling van migraine, pijn, depressie en preventie van misselijkheid/braken ten gevolge van chemotherapie (tabel 1).

Tabel 1. Overzicht van de in Nederland in de handel zijnde orodispergeerbare tabletten.

indicatie	stofnaam	merknaam
migraine	zolmitriptan rizatriptan	Zomig® Maxalt®
pijn	tramadol ibuprofen paracetamol	Tradonal® Nurofen® Paracetamol Rote®
depressie	mirtazapine	Remeron®
preventie misselijkheid/braken ten gevolge van chemotherapie	ondansetron	Zofran®

Nieuwe buccale geneesmiddelvormen in ontwikkeling

Gedurende het afgelopen decennium is vrij intensief onderzoek verricht naar innovatieve buccale geneesmiddelvormen. Hierna worden enkele van de in ontwikkeling zijnde producten toegelicht.

De firma Generex heeft een aerosolspray ontwikkeld voor de oromucosale toediening van insuline. Het RapidMist[®] systeem vernevelt een fijne mist in de mondholte, bestaande uit insuline geëncapsuleerd in absorptieverhogende stoffen. De producent claimt hierbij dat enkel buccale insuline-absorptie optreedt, en er geen insuline in de longen terecht komt. Momenteel zijn fase III klinische studies met dit product gaande, en wordt het RapidMist[®] systeem ook geëvalueerd voor toediening van morfine en fentanyl.

Recent hebben Generex en Fertin Pharma een samenwerkingsakkoord gesloten voor de ontwikkeling van een metformine-bevattende kauwgom, voor de behandeling van diabetes type 2 en obesitas. Daar de metformine-dosis bij buccale toediening lager is dan bij perorale toediening verwacht men op deze manier de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te reduceren.

NovaDel heeft recent goedkeuring gekregen van de FDA voor hun orale spray op basis van zolpidem, voor de korte-termijnbehandeling van slapeloosheid (insomnia) (ZolpiMist[®]). Daarnaast is NovaDel's nitroglycerine linguale spray (Nitromist[®]) eveneens goedgekeurd door FDA.

Transcept Pharmaceuticals heeft een sublinguale zuigtablet met zolpidem ontwikkeld, specifiek voor de behandeling van 'middle-of-the-night awakening'. Fase III-klinische studies zijn net achter de rug en toonden aan dat het product effectief was in een dosis die ongeveer 1/3 bedraagt van de conventionele zolpidem-dosis.

Referenties

Birudaraj R, Mahalingam R, Li X en Jasti BR. Advances in buccal drug delivery. Crit Rev Ther Drug Del Rev 2005; 22: 295-330.

Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S en Park K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. Crit Rev Ther Drug Del Rev 2004; 21: 433-475.

Hao J en Heng P. Buccal delivery systems. Drug Dev Ind Pharm 2003; 29: 821-832.

McElnay J en Hughes CM. Drug delivery – buccal route. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (2nd Edition, 2002), uitgegeven door Marcel Dekker.

Pather SI, Rathbone MJ en Şenel S. Current status and the future of buccal drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5: 531-542.

Perioli et al. Mucoadhesive bilayered tablets for buccal sustained release of flurbiprofen. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8: article 54

Sudhakar Y, Kuotsu K en Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery – a promising option for orally less efficient drugs. *J Control Rel* 2006; 114: 15-40.

Taylor F. Fentanyl buccal tablet: rapid relief for breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 3043-51.

DR AG DE BOER



Bert de Boer behaalde in 1974 aan de Universiteit Groningen het apothekers-diploma (met specialisatie farmacologie). In 1979 promoveerde hij aan de Universiteit Leiden bij Prof. DD Breimer op het onderzoek naar de vermijding van 'first-pass'-eliminatie na rectale toediening van geneesmiddelen. Daarna heeft hij gedurende vijf jaar gewerkt in de sectie Pharmaceutical Technology aan 'rate-controlled' polymere en osmotische 'drug delivery systems'. In 1984 startte hij met zijn huidige onderzoek binnen de sectie Farmacologie van het LACDR. Sinds december 1999, toen Prof. Breimer het LACDR verliet om Rector Magnificus in Leiden te worden, heeft hij de verantwoordelijkheid gekregen de 'Blood-Brain Barrier Research Group'. Zijn onderzoek heeft vooral betrekking op functionaliteit van de bloedsheersbarrière onder ziekte omstandigheden en op het doelgerichte transport (targeting) van geneesmiddelen naar het brein. Hierbij wordt o.a. gebruik gemaakt van een cel-cokweek model van de BBB bestaande uit capillair endotheel en astrocyten.

Recent is in zijn groep een nieuwe 'drug targeting' technologie ontdekt en ontwikkeld waarbij met een humaan toepasbaar dragermolecuul, conventionele geneesmiddelen en grote moleculen zoals enzymen, genen and RNAi naar het brein kunnen worden gebracht. Op deze wijze wordt het mogelijk om ziekten zoals multiple sclerose, beroerte, de ziekten van Parkinson en Alzheimer, epilepsie en tumoren te bestrijden.

Bert de Boer is een van de oprichters van een 'spin-off'-bedrijf to-BBB (www.toBBB.com) dat gericht is op 'targeted drug delivery' naar het brein. Zijn onderzoek wordt gefinancierd door de Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek en Stichting Technische Wetenschappen en betreffen het gericht doen opnemen in het brein van neprilysine (voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer), van een neurotrofe groeifactor (voor de behandeling van ischemie) en van siRNA gericht tegen HIV. Daarnaast werkt hij samen met Prof. dr MHM Noteborn (LIC, Leiden University) aan het sturen van apoptin voor de behandeling van (hersens)-tumoren. Bert de Boer is adviseur van to-BBB, lid van de 'Scientific Advisory Board of the Centre for Human Drug Research' en is bestuurslid van 'The Netherlands Platform for Targeted Nanomedicine' (NPTN).

ABSORPTIE EN METABOLISME VAN FARMACA

AG de Boer

Introductie

De meeste geneesmiddelen worden oraal toegediend. Vandaar dat onder absorptie van geneesmiddelen meestal wordt verstaan die na orale toediening. De processen die hierbij een rol spelen worden beïnvloed door de fysisch/chemische aspecten van het geneesmiddel, de toedieningsvorm en de fysiologische omstandigheden in het maagdarmkanaal (MDK). In deze bijdrage wil ik daarom het geneesmiddel volgen na orale toediening en meer in detail de processen beschrijven die van invloed zijn op haar absorptie. Daarna wil ik laten zien dat deze processen eigenlijk op vele niveaus in het lichaam plaatsvinden en dat illustreren met als voorbeeld de bloedhersenbarrière.

De orale route

De meeste geneesmiddelen die oraal worden toegediend zijn bedoeld voor systemische werking. Enerzijds kan dit worden verkregen door absorptie in de mondholte, zoals dat kan plaats vinden na toediening van bijvoorbeeld kauwtabletten of sublinguale resp. buccale toediening, en anderzijds na absorptie vanuit het MDK. Alvorens een geneesmiddel kan worden geabsorbeerd zal het geneesmiddel in opgeloste vorm beschikbaar moeten komen. De snelheid waarmee dit gebeurt, is afhankelijk de toedieningsvorm, de deeltjesgrootte van de werkzame stof en het milieu waarin dit gebeurt. Afgezien van de verschillen door variatie in voedsel, is het milieu in het MDK is zeer variabel, vooral wat betreft pH (3-7.5), absorberend oppervlak (maximaal 100-200 m²) en spijsverteringssappen (per dag ongeveer 8 l bestaande uit speeksel (1.5 l), maagsap (2.5 l), darmsap (3 l), pancreassap (0.7 l) en gal (0.5 l)). Deze vloeistoffen bevatten veel enzymen zoals proteasen en peptidasen die eiwitten kunnen afbreken en daarom de orale toediening van eiwitgeneesmiddelen zeer beperken en vrijwel onmogelijk maken. Daarnaast komen in de gal veel oppervlakactieve stoffen (galzouten) voor die een rol spelen bij de absorptie van vetten en die ook van invloed kunnen zijn op het oplosgedrag van geneesmiddelen hetgeen kan leiden tot zogenaamd 'dose dumping' waarbij de gehele dosis ineens uit de formulering beschikbaar komt voor absorptie.

Maaglediging

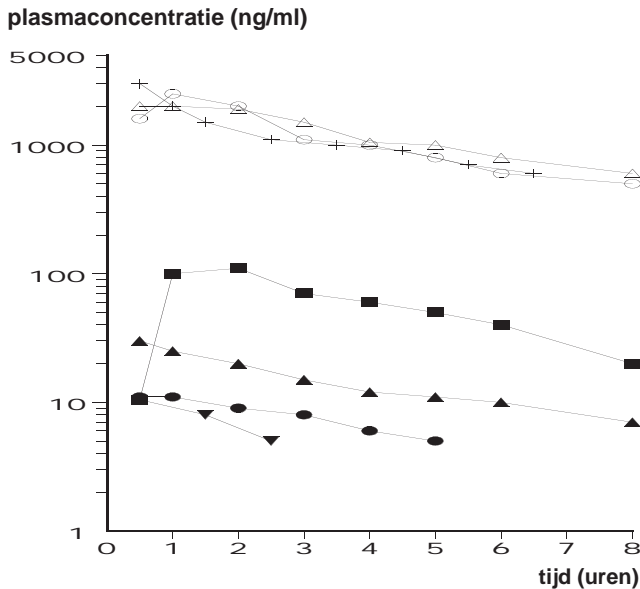
Vrijwel alle geneesmiddelen die worden geabsorbeerd, moeten eerst de maag verlaten. Omdat de binnenkant van de maag bekleed is met een dikke mucuslaag (onder andere ter bescherming van de maagwand tegen zuur) kunnen geneesmiddelen daar slecht worden opgenomen. Een van de weinige stoffen die vanuit de maag wel wordt geabsorbeerd, is ethanol. Alle andere stoffen zullen eerst naar de dunne darm moeten worden getransporteerd om te worden geabsorbeerd. Dat betekent in het algemeen dat maaglediging cruciaal is voor de absorptie van geneesmiddelen. Een uitzondering vormen toedieningsvormen die in de maag het geneesmiddel afgeven dat vervolgens eerst naar de dunne darm moet worden getransporteerd om te worden geabsorbeerd. Zowel voedsel (vetrijk > eiwitrijk > koolhydraatrijk; Szarka en Camilleri, 2009) als veel ziekten (Nimmo, 1976) vertragen de maaglediging. Daarnaast kunnen ook farmaca de maaglediging zowel vertragen (onder andere opiaten) als versnellen (cholinergica).

Absorptie in de darm en 'first-pass'-eliminatie

Het absorptieproces begint dus eigenlijk pas in de dunne darm. Door de vouwen van Kerckring, villi en microvilli heeft de dunne darm een groot oppervlak van ongeveer 100 – 200 m² en kunnen de meeste geneesmiddelen daar in voldoende mate worden geabsorbeerd. Daarvoor is het wel nodig dat een geneesmiddel uit een toedieningsvorm in oplossing gaat omdat alleen geneesmiddelen in oplossing kunnen worden geabsorbeerd. Dat betekent ook dat de oplosnelheid van het geneesmiddel en/of de afgiftesnelheid uit de toedieningsvorm ook snelheidsbeperkende stappen kunnen zijn in het absorptieproces naast het transport naar en door het absorberende epitheel.

Tijdens het absorptieproces kunnen geneesmiddelen worden afgebroken in het darmlumen (door enzymen), de darmwand (door metabolisme), de poortader (door esterasen) en vervolgens in de lever (door metabolisme). Dit alles kan tot gevolg hebben dat de hoeveelheid geneesmiddel dat onveranderd in de algemene circulatie komt zeer klein is ten gevolge van deze 'first-pass'-eliminatie. Deze 'first-pass'-eliminatie kan zo effectief zijn omdat tijdens het absorptieproces hoge concentraties geneesmiddel aanwezig zijn en dus dan ook veel kan worden afgebroken door de metaboliserende enzymen. Na de 'first-pass' zal het

geneesmiddel zich verdelen en zullen de aangeboden concentraties dus veel lager zijn en kan er dus minder worden afgebroken. Een klassiek voorbeeld van een stof die 'first-pass'-eliminatie vertoont, is propranolol (figuur 1).



Figuur 1. Plasmaconcentraties van propranolol na intraveneuze toediening van 10 mg aan vrijwilligers (open symbolen) en na orale toediening van 80 mg aan dezelfde vrijwilligers (dichte symbolen; naar Shand en Rangno, 1972).

Metabole reacties

Metabolisme van geneesmiddelen komt vooral voor in de lever en betreft fase-1-reacties (oxidatie, reductie en hydrolyse) en fase-2-reacties waarbij er een koppeling optreedt van het geneesmiddel met bijvoorbeeld glucuronzuur, glycine, glutathion, sulfaat of acetaat en er een conjugaat wordt gevormd (Meyer *et al*, 1996). Dergelijke conjugaten kunnen via de gal weer in de darm worden uitgescheiden en na splitsing kan de oorspronkelijke stof weer worden geabsorbeerd, resulterend in de enterohepatische kringloop. Een aantal fase-1- (vooral oxidatie en reductie) en fase-2-reacties (glucuronidering, sulfatering en glutathionconjugatie) kunnen ook in de darmwand optreden (Ilett *et al*, 1990; Back en Rogers, 1987). Metabolisme in beide organen kan, zoals eerder gezegd, aanleiding geven tot de zogenaamde 'first-pass'-eliminatie na orale toediening. Een (gedeeltelijke) vermindering van 'first-pass'

eliminatie kan worden verkregen wanneer geneesmiddelen worden opgenomen in de lymfe. Dit geldt in het bijzonder voor vetoplosbare stoffen die na absorptie associëren met chylomicronen en lipoproteïnen (Trevaskis *et al*, 2008). Deze worden via de lymfebanen getransporteerd en komen dan uiteindelijk in de bovenste holle ader in de algemene circulatie. Een andere route om 'first-pass'-eliminatie te vermijden is na buccale of rectale toediening. Stoffen die in het onderste deel van het rectum worden geabsorbeerd kunnen leverpassage vermijden terwijl stoffen die in het bovenste deel van rectum worden geabsorbeerd via de lever in de algemene circulatie komen (de Boer *et al*, 1979; van Hoogdalem *et al*, 1991a,b).

Polymorfisme: langzame en snelle metaboliseerders

Een fenomeen dat bij metabolisme van geneesmiddelen kan optreden is dat van de snelle en langzame metaboliseerders, polymorfisme genaamd (Zhou, 2008). Dit heeft te maken met een genetische mutatie die veroorzaakt dat een bepaald eiwit (enzym) slecht functioneert, of juist in hoge mate gevormd wordt, ofwel 'tot expressie komt'. Hierdoor worden de lotgevallen (farmacokinetiek) beïnvloed van alle geneesmiddelen die door een dat enzym in belangrijke mate worden gemetaboliseerd. Een voorbeeld van zo'n enzym is het cytochroom 2D6 (CYP2D6). In verschillende bevolkingsgroepen is vastgesteld dat dit enzym niet goed functioneert in percentages variërend van 0-12 % (Llerena *et al*, 2009). Voor een bètablokker als metoprolol, dat door dit enzym wordt gemetaboliseerd, betekent dit dat deze (potentiële) patiënten veel hogere plasmaconcentraties zullen hebben en daardoor een groter en langduriger effect zullen hebben bij dezelfde dosis in vergelijking met snelle metaboliseerders (Bijl *et al*, 2009; Rau *et al*, 2009). Een ander voorbeeld waarbij enzymen slecht functioneren, zijn de lysosmale stapelingsziekten waarbij substraten zich ophopen in weefsels als bijvoorbeeld lever, milt en brein (Staretz-Chacham *et al*, 2009). Omgekeerd kan juist een relatief hoge expressie van een metaboliserend enzym leiden tot snelle verdwijning uit het lichaam en verminderde effectiviteit, zoals beschreven voor het cytochroom 2C19 en het metabolisme en de werking van protonpompremmers (Furuta *et al*, 2007).

Enzyminductie en -remming

Enzyminductie treedt op na herhaalde toediening van geneesmiddelen en heeft tot

gevolg dat de klaring van deze geneesmiddelen sterk toeneemt door een grotere aanmaak van het enzym, waardoor de dosis moet worden verhoogd om eenzelfde therapeutisch effect te kunnen verkrijgen. Door enzyminductie kunnen er ook meer reactieve metabolieten worden gevormd (bioactivatie) die schadelijk kunnen zijn voor allerlei cellulaire componenten zoals eiwitten en DNA.

Enzymremming kan op twee manieren optreden, namelijk door competitie van twee of meer stoffen voor hetzelfde enzym, en non-competitief (en tijdsafhankelijk) waarbij de duur van de inhibitie onder andere afhankelijk is van de turnover-tijd van het enzym (Walsky en Boldt, 2008).

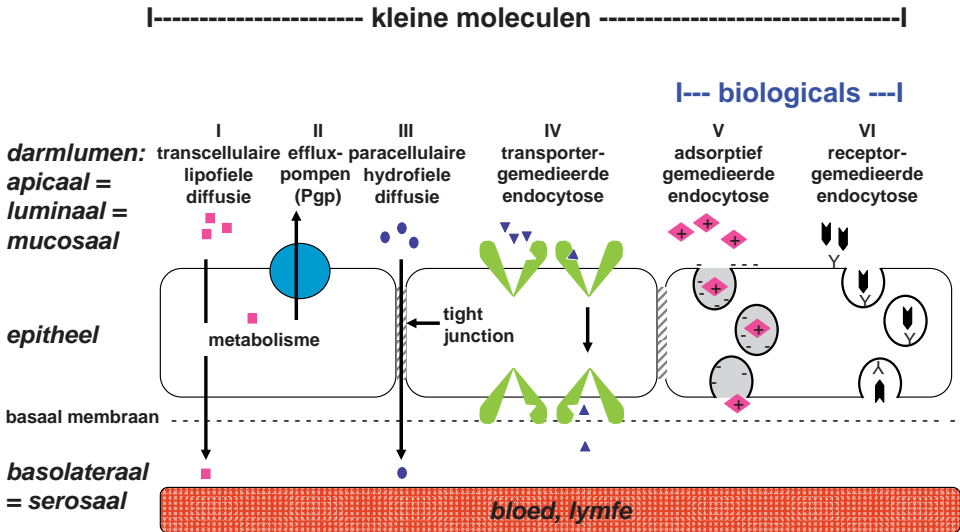
Verblijftijd in het maagdarmkanaal

De meeste geneesmiddelen worden goed uit de darm geabsorbeerd. Echter indien dit traag verloopt, zal de verblijftijd van het geneesmiddel en zijn toedieningsvorm in de darm een rol spelen. Dit is mede afhankelijk van het feit of men nuchter is of heeft gegeten. Onder nuchtere omstandigheden is de verblijftijd in het maag-darmkanaal korter dan wanneer men heeft gegeten. In het bijzonder voor toedieningsvormen met een langzame of uitgestelde afgifte kan dit gevolgen hebben voor de hoeveelheid die uiteindelijk in de algemene circulatie komt.

Absorptieprocessen

Absorptie via diffusie kan op twee manieren gebeuren, namelijk via para- en transcellulair transport. Paracellulair transport betekent transport tussen de (epitheel)cellen door en is in principe toepasbaar voor hydrofiele stoffen. Het wordt bepaald door de grootte en lading van de 'tight junctions' tussen de cellen. Vooral in de dunne darm kunnen wateroplosbare geneesmiddelen beter via de paracellulaire route worden geabsorbeerd dan in de dikke darm vanwege de grotere permeabiliteit van de 'tight-junctions'.

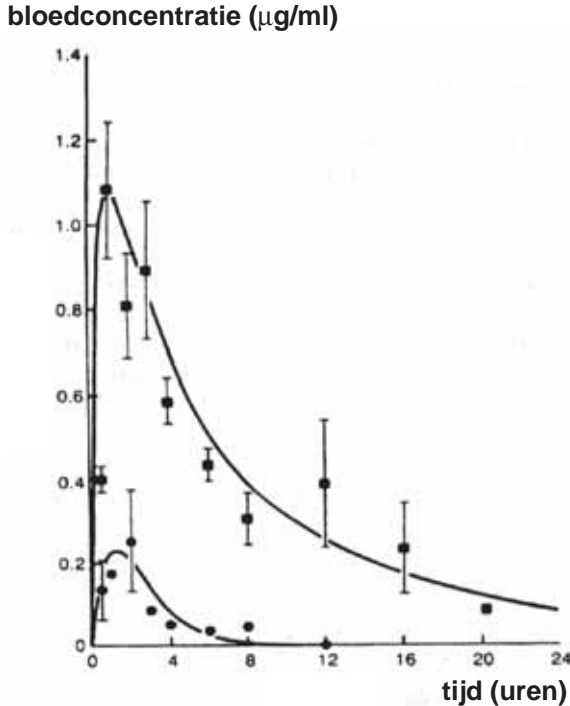
Transcellulair transport betekent transport door de cel heen en vereist een zekere mate van vetoplosbaarheid, ofwel lipofilie vaak uitgedrukt in de octanol/water-verdelingscoëfficiënt, omdat de membranen van cellen voor ongeveer 50% uit eiwit en 50% uit lipiden bestaan.



Figuur 2. De verschillende routes waarlangs een verbinding kan worden geabsorbeerd na orale toediening.

In figuur 2 staan de verschillende manieren waarop kleine geneesmiddelen (molecuul gewicht < 500 D) en macromoleculen (biologicals zoals enzymen, antilichamen, genen en interferentie-RNA (RNAi)) kunnen worden geabsorbeerd en getransporteerd.

Kleine moleculen kunnen worden geabsorbeerd door passief transport (figuur 2, I en III). Zoals gezegd kan dit via hydrofiel para- en lipofiel transcellulair transport. Dit transport kan worden tegengewerkt door effluxtransporters voor neutrale, anionische en kationische stoffen waarvan het P-glycoproteïne (transporteert kationische en lipofiele stoffen) wel de bekendste is figuur 2, II; (Borst *et al*, 2000; de Boer *et al*, 2003; Deeley en Cole, 2006; Shitahare *et al*, 2006; Ohtsuhi en Terasaki, 2007). Deze effluxtransporters hebben als functie om het achterliggende weefsel of orgaan te beschermen tegen hoge concentraties van potentieel schadelijke stoffen. Ongelukkigterwijs behoren hiertoe veel antitumorverbindingen en andere geneesmiddelen die daardoor niet of onvoldoende werkzaam kunnen zijn (figuur 3).



Figuur 3. Plasmaconcentraties van paclitaxel na orale toediening van paclitaxel zonder (cirkels) en met (vierkanten) inhibitor van P-glycoproteïne (van Asperen *et al*, 1997).

Naast passief transport kunnen geneesmiddelen via actief transport worden opgenomen. Dit kan door middel van carriers die zich bevinden in de membraan van cellen en die stoffen transportereren zoals animozuren, nucleotiden, suikers en kleine peptiden (figuur 2, IV). Omdat carriers de membraan van de cel niet kunnen verlaten en ze kleine moleculen transportereren, kunnen ze ook alleen maar kleine geneesmiddelen transportereren indien deze affiniteit voor deze systemen hebben. Een voorbeeld is de peptidetransporter (PEPT1) die het lactamantibioticum ceftibuten kan transportereren (Okamura *et al*, 2008) Daarnaast kan deze transporter vele andere peptidegeneesmiddelen transportereren (Schoenmakers *et al*, 1999). Er is gesuggereerd dat de PEPT1-transporter in het MDK veel antibiotica zou transportereren, echter recent is gesuggereerd dat niet moet worden uitgesloten dat de paracellulaire route voor veel wateroplosbare antibiotica toch een van de belangrijkste is (Lafforge *et al*, 2008). Verder is het zo dat indien het geneesmiddel interactie met een transporter heeft en het transport door de cel heen moet gaan

(transcytose), er aan de andere kant van de cel in de membraan ook eenzelfde carrier aanwezig zal moeten zijn om het geneesmiddel weer uit de cel te transporteren.

Andere transporters die aanwezig zijn in het MDK zijn de ijzertransporter en systemen die vitaminen zoals het cobalamine transporteren (Said en Kumar, 1999). Een aantal van deze systemen zijn preferentieel aanwezig in bepaalde segmenten van het MDK zodat men dan van 'absorption windows' spreekt. Zo is bijvoorbeeld de ijzertransporter uitsluitend aanwezig in het duodenum. Wat betreft transporters is het interessant om te vermelden dat steeds meer ziekten gerelateerd worden aan polymorfisme in transporters (men zou hier kunnen spreken van langzame en snelle transporters in analogie met langzame en snelle metaboliserende enzymen). Een recent voorbeeld hiervan is de vertraagde ontwikkeling bij kinderen die gerelateerd is aan de afwezigheid of de beperkte functionaliteit van de creatininetransporter in het brein (Newmeyer *et al*, 2006). Andere voorbeelden zijn de neuronale glucosetransporter (Zhao *et al*, 2009), de norepinephrinetransporter (Anderson *et al*, 2009) en het P-glycoproteïne bij de ziekte van Alzheimer (Tai *et al*, 2009).

Grote moleculen kunnen globaal via twee processen worden geabsorbeerd. Dit kan enerzijds via zogenaamd 'adsorptive mediated' en 'fluid phase' endocytose (figuur 2, V en VI). 'Fluid phase' endocytose treedt op wanneer de membraan van een cel insnoert en daarmee de vloeistof inclusief geneesmiddel internaliseert in een endosoom (blaasje). 'Adsorptive mediated' endocytose betekent dat de stof met zijn positieve lading (kation) bindt aan de negatieve membraan van een cel waarna er ook insnoering en internalisatie in een endosoom optreedt. Bij 'fluid phase' endocytose is er geen selectiviteit, bij 'adsorptive mediated' endocytose wordt de selectiviteit geleverd door lading. Anderzijds kan een veel grotere selectiviteit worden verkregen wanneer een stof affiniteit heeft voor een receptor. Deze receptor internaliseert na binding van z'n ligand en komt dan ook terecht in een endosoom. Echter daarna moet het verder uit de endosoom/lysosoom komen om beschikbaar te komen in de cytosol. Deze vorm van absorptie is zeer geschikt voor macromoleculaire geneesmiddelen (biologicals) en wordt vooral vanwege haar selectiviteit toegepast voor 'drug targeting'. Dit absorptieproces kost energie, is verzadigbaar en er kan competitie optreden met andere stoffen die ook op de receptor passen.

Translatie van orale absorptie naar bloedhersensbarrièretransport

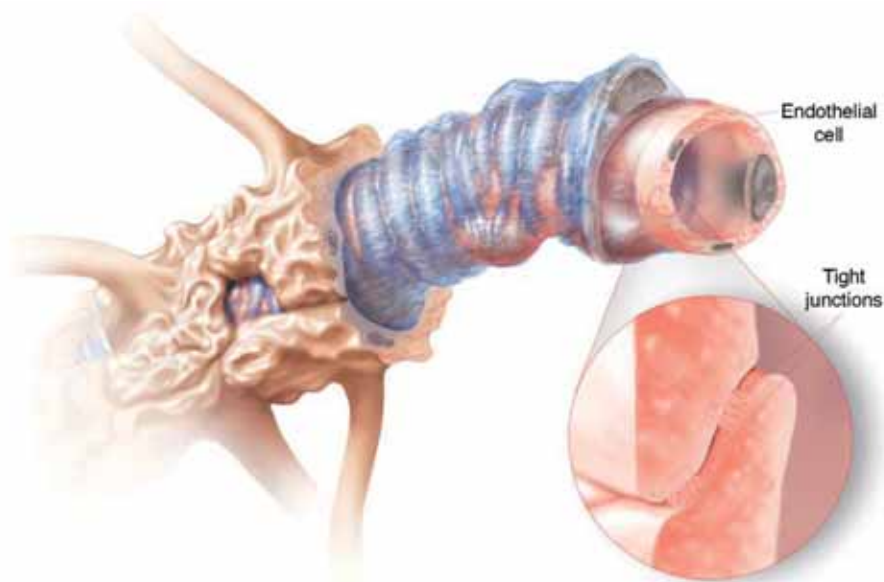
Vrijwel alle processen die optreden bij absorptie na orale toediening kunnen ook optreden bij het transport van geneesmiddelen naar het brein via de bloedhersensbarrière (BHB). De BHB manifesteert zich hierbij als een fysieke, metabole en immunologische barrière. In het vervolg wil ik vooral de mogelijkheden belichten om de BHB te passeren.

Het bloedhersensbarrièreprobleem...

Er zijn vele hersenziekten zoals multiple sclerose, ischemie, hersentumoren, meningitis, ziekte van Alzheimer, AIDS-gerelateerde dementie, epilepsie en de ziekte van Parkinson, die slecht of niet kunnen worden behandeld. Vaak is dit het gevolg van het feit dat veel van de geneesmiddelen voor deze ziekten niet in het brein kunnen komen. Via de bloedbaan kan een geneesmiddel via de bloedhersensbarrière (BHB) of de bloedcerebrospinaalvloeistofbarrière (gelokaliseerd in de choroïdplexi in de ventrikels) in het brein komen. De oppervlakten van beide barrières zijn ongeveer even groot, echter het oppervlak van de BHB is gericht naar het bloed terwijl dat van de choroïd-plexi naar de cerebrospinale vloeistof is gericht. Daarom is de BHB de belangrijkste barrière voor het transport van geneesmiddelen vanuit het bloed naar het brein. Hierbij is de paracellulaire route geheel uitgesloten tenzij de BHB open staat ten gevolge van een aandoening. Daarnaast kan het transport van lipofiele geneesmiddelen naar het brein sterk worden beperkt wanneer ze passen op efflux transporters (bijvoorbeeld het P-glycoproteïne) in deze barrière die de geneesmiddelen weer terugtransporteren in de bloedbaan (de Boer *et al*, 2003).

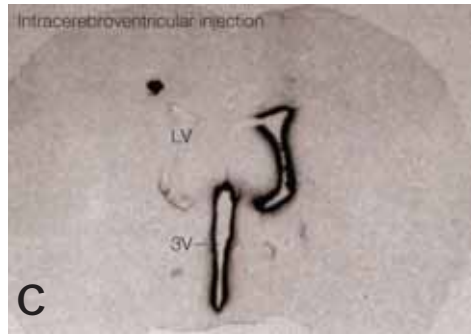
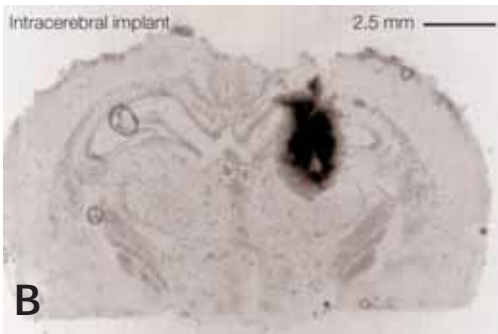
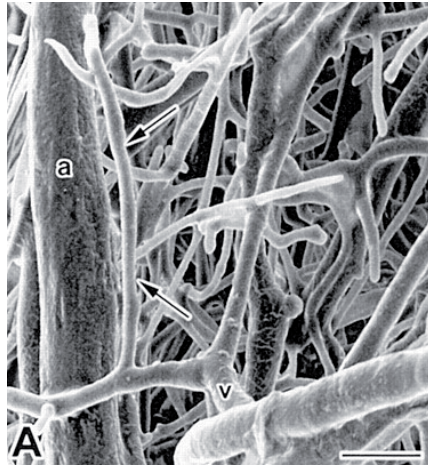
De BHB is gelokaliseerd in het capillaire endotheel van het brein (figuur 4). Daar staat het endotheel in contact met onder andere astrocyten die factoren afgeven die barrière-eigenschappen induceren in het endotheel. Vetoplosbare stoffen kunnen daar gemakkelijk doorheen maar voor het transport van 'biologicals' (eiwitten, RNA, DNA) vormt de BHB een grote hindernis. Een manier om deze 'biologicals' wel in de hersenen te krijgen is door directe toediening in het hersenweefsel of in de ventrikels. Echter, daarmee kan slechts een zeer klein lokaal deel van de hersenen worden bereikt (figuur 5). Omdat veel van de bovengenoemde genoemde hersenziekten vaak een medicamenteuze behandeling van het gehele

brein behoeven, is toediening via de bloedbaan de aangewezen weg. Door de sterke doorbloeding van de hersenen is het capillaire netwerk dat de BHB vormt, zeer dicht. Het heeft een oppervlak van ongeveer 20 m² en 1 cm³ hersenweefsel bevat ongeveer 1 km capillair. Dat betekent dat zo ongeveer elk neuron zijn eigen capillair heeft. Dit feit opent belangrijke perspectieven voor een medicamenteuze behandeling van hersenziekten die het gehele brein aantasten. Er moeten dan echter wel mogelijkheden worden gevonden om deze geneesmiddelen over de BHB te transporteren.



Figuur 4. Hersencapillair met astrocyten, pericyten en endotheel. Astrocyten geven factoren af die in het endotheel barrière-eigenschappen induceren (de Boer en Gaillard, 2007).

Vooraf voor grote wateroplosbare 'biologicals' zijn 'adsorptive mediated' en 'receptor mediated' transport de aangewezen mogelijkheden (figuur 2, V en VI). Het 'receptor mediated' transport is de meest aangewezen weg omdat het ook de meeste selectiviteit en daardoor de mogelijkheid van sturing naar doelweefsel ('targeting') oplevert. Het geneesmiddel kan dan direct aan of in een nanocontainer (een vetbolletje of liposoom, nanoparticle, micel) aan het dragermolecuul worden gekoppeld dat herkend wordt door de receptor (de Boer en Gaillard, 2007).



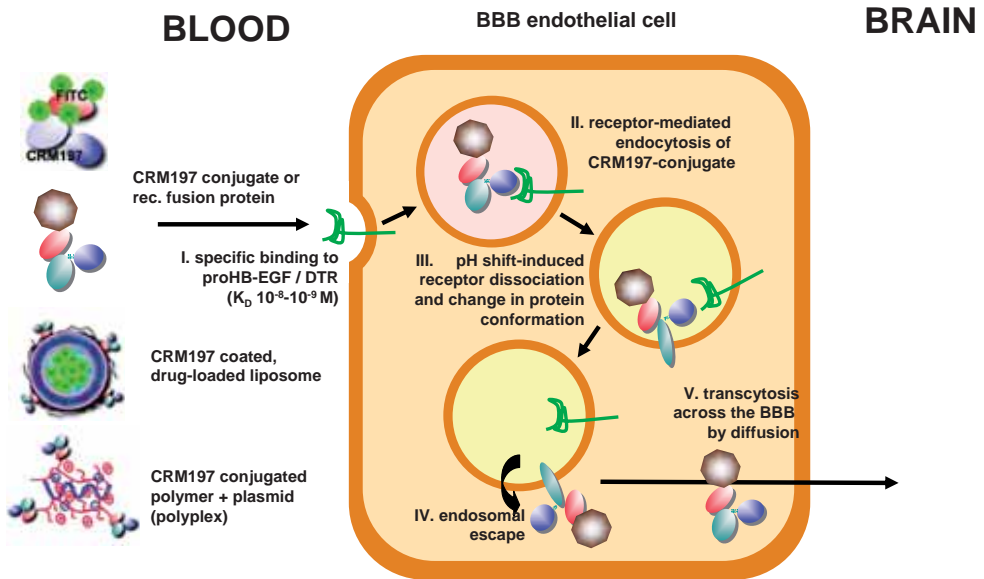
Figuur 5. Geneesmiddeltransport via de capillairen in het brein kan in principe het hele brein bereiken (de balk in A heeft een lengte van 25 mm, wat overeenkomt met de afmetingen van een neuron). (A) Scanningelectronmicroscopische foto van de vaten in muizenhersenen (a.: arterie, v.: vene). Overgenomen uit Satomi et al, 2003 met permissie van Lippincott Williams & Wilkins. (B) Minimale diffusie van [¹²⁵I]-nerve-growth factor (NGF) na intracerebrale implantatie van bioafbreekbaar polymeer (de balk heeft een lengte van 2.5 mm, en heeft de afmetingen van het implantaat). Uit Krewson et al, 1995, met permissie van Elsevier. (C) ICV injectie of [¹²⁵I]- brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Neurotrophine distribueert nauwelijks naar het brein via het endylemma dat de bekleding van ventrikels vormt. Uit Yan et al, 1994 met permissie van Elsevier.

Welke receptoren kan men gebruiken?

Er zijn in de literatuur methoden beschreven die met succes bij proefdieren zijn gebruikt om geneesmiddelen in de hersenen te brengen (Pardridge, 2002; Gaillard *et al*, 2005). Deze methoden maken gebruik van een antilichaam voor de transferrine- of de insulinerceptor. Het nadeel daarvan is dat een antilichaam bedoeld is om te binden en niet meer los te laten. Dat betekent dat men in feite een receptor functioneel uitschakelt. Tevens geldt voor de insulinerceptor dat

deze niet alleen een transportreceptor is, maar ook een receptor die een bepaalde boodschap of signaal moet overbrengen. Het gebruik van een dergelijke receptor voor het transport van geneesmiddelen naar de hersenen kan daarom de insulinesignaaloverdracht ter plaatse verstoren. Tenslotte moet worden gezegd dat in het bloed van nature transferrine en insuline aanwezig zijn, wat de strijd om de receptoren op de BHB aan zal gaan met het geneesmiddel-drager-molecuul-complex en dus het transport van geneesmiddelen naar de hersenen zal kunnen belemmeren, en vice versa.

Een ander transport molecuul is het melanos transferrine (de Boer *et al.*, 2007). Dit past op de low-density lipoprotein related protein receptor (LRP1-receptor). Deze receptor is onderdeel van meerdere signaaloverdrachtsystemen. Naar verwachting zullen er wat betreft dat transportmiddel ook problemen optreden met betrekking tot het functioneren van deze systemen en verdringing van het transportmolecuul door in het lichaam aanwezige stoffen. De toepassing van al deze methoden lijkt dus bij de mens op problemen te stuiten.



Figuur 6. Een illustratie van CRM197-targeting en -internalisatie door de diphtherie-toxine-receptor van CRM197-conjugaten and -liposomen door endotheelcellen in de bloedhersenenbarrière. Na internalisatie vindt er ontsnapping uit het endosoom/lysosoom plaats ten gevolge van een intrinsiek endosomaal ontsnappingsmechanisme van het CRM197. Het (geconjugeerde) geneesmiddel wordt zeer waarschijnlijk naar het brein getransporteerd via een aspecifiek exocytosemechanisme.

Een nieuwe technologie voor geneesmiddeltransport naar de hersenen

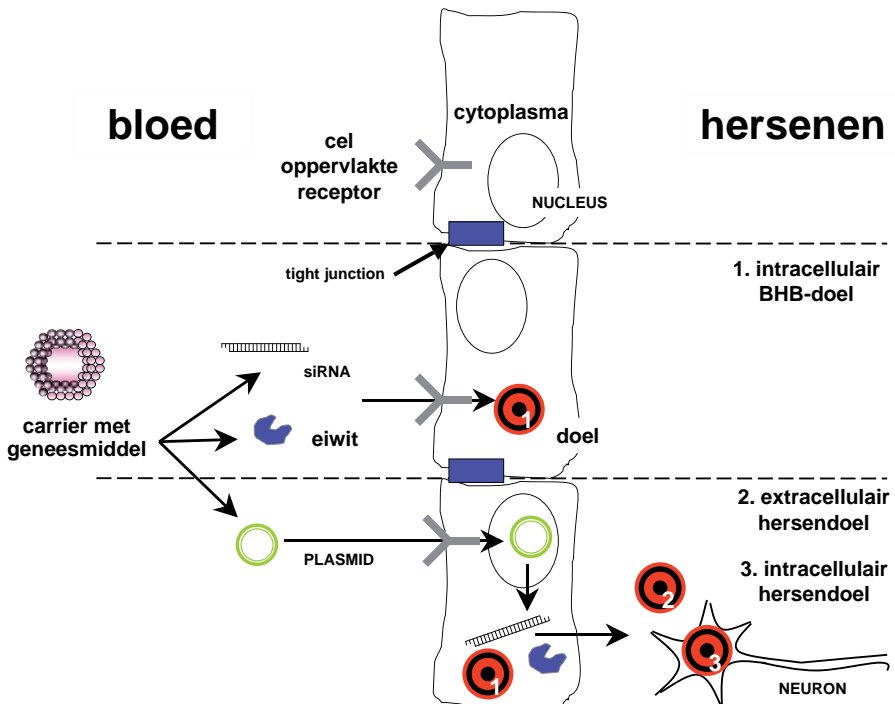
Recent hebben we in Leiden een ander receptorgemedieerd transportsysteem op de BHB ontdekt (Gaillard *et al*, 2005; de Boer *et al*, 2007; figuur 6). Het betreft de zogenoemde difterietoxine receptor. In werkelijkheid is het geen receptor maar de zogenoemde 'heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EFG)'. Het difterietoxine misbruikt deze groeifactor als een receptor om in de cel te komen. Omdat het difterietoxine zelf erg toxisch is (slechts één molecuul is nodig om een cel te laten sterven), kan dit niet worden gebruikt als dragermolecuul voor geneesmiddelen. Gelukkig blijkt er een niet toxische en humaan toepasbare mutant van het difterie-toxine te bestaan, namelijk het CRM197, dat in conjugaat-vaccins al aan miljoenen mensen is toegediend. Dat betekent dat we in principe met behulp van het CRM197 'biologicals' door de BHB kunnen laten opnemen. Het geneesmiddel komt dan na internalisatie door de endotheelcel in het endosoom/lysosoom, en moet daaruit vrijkomen om verder naar het hersenweefsel te kunnen worden getransporteerd. Dit gebeurt ook omdat het difterietoxine in de loop van de evolutie een mechanisme heeft ontwikkeld om uit het endosoom/lysosoom te ontsnappen. Ten gevolge van de toegenomen zuurgraad, verandert een deel van het dragermolecuul van vorm, en vormt een porie in de membraan van het endosoom/lysosoom waardoor het geneesmiddel in de cytosol kan komen. Vervolgens wordt het waarschijnlijk door diffusie van het bloedvatendotheel naar de hersenen getransporteerd.

Er is al veel over het difterietoxine en zijn receptor bekend (Raab en Klagsbrun, 1997). De receptor komt in verschillende weefsels voor (BHB-endotheel, astrocyten, neuronen, hart, skeletspieren, milt), en de receptorexpressie neemt sterk toe bij ontstekingsprocessen zoals die optreden bij ziekten als multiple sclerose, ischemie, hersentumoren, meningitis, ziekte van Alzheimer, AIDS-gerelateerde dementie, epilepsie en de ziekte van Parkinson. Deze bevinding opent tevens de mogelijkheid tot een door de ziekte zelf geïnduceerde doelgerichte toediening ('targeting') van geneesmiddelen.

Naast het feit dat het CRM197 geen antilichaam is, bestaat er tevens geen stof in het lichaam die om interactie met de difterietoxinereceptor strijdt (competitie). Dat betekent dat de targeting met het CRM197 efficiënter kan zijn dan met andere dragermoleculen waarvoor dit wel het geval is.

In vitro experimenten hebben het bewijs geleverd dat kleine en grote moleculen

(eiwitten, DNA, RNAi) met behulp van het CRM197 door cellen met de CRM197-receptor worden opgenomen. Ook kunnen genen aldus intracellulair worden opgenomen die vervolgens het gewenste eiwit gaan produceren. In het geval van de BHB kan deze dan als een 'eiwitfabriek' optreden waarbij het geproduceerde eiwit in de BHB werkzaam kan zijn maar ook na uitscheiding uit de BHB elders in het brein (figuur 7; Rip *et al*, 2009). In-vivo- en in-vitro-experimenten hebben laten zien dat na intraveneuze toediening van een kleurstof gekoppeld aan het CRM197 deze kleurstof in hersenweefsel terechtkwam. Vervolgexperimenten zijn gaande om dit ook voor 'biologicals' te laten zien.



Figuur 7. Verschillende macromoleculaire drug targeting strategieën naar de BHB en het brein.

1. intracellulaire targets in capillaire endotheelcellen in het brein;
2. extracellulaire targets in de extra-cellulaire ruimte en die op hersencellen als neuronen en gliacellen;
3. intracellulaire targets in hersencellen zoals neuronen, astrocyten, dendritische cellen and pericyten (Rip *et al*, 2009).

Conclusie

Absorptie van geneesmiddelen na orale toediening is onderhevig aan vele factoren gerelateerd aan het geneesmiddel zelf (zoals oplossnelheid), aan de toedieningsvorm (zoals afgiftesnelheid en uiteenvaltijd) en aan fysiologische factoren (zuurgraad in maag en darm, metabolisme, 'first-pass' eliminatie, polymorfisme, permeabiliteit van darmepitheel) in het MDK. Voor kleine moleculen is vooral lipofilie een belangrijke factor terwijl de kans dat 'biologicals' in onveranderde vorm vanuit het MDK in de algemene circulatie terechtkomen zeer klein is.

Veel van deze aspecten vindt men terug wanneer men het transport van geneesmiddelen naar het brein bestudeert. Lipofilie is hier voor kleine geneesmiddelen van groot belang. Echter voor 'biologicals' is het receptor-gemedieerde transport de aangewezen weg.

Hiervoor hebben we een nieuwe methode gevonden om deze geneesmiddelen naar het brein te brengen. Deze methode maakt gebruik van een humaan toepasbaar dragermolecuul, het CRM197, dat reeds in conjugaat-vaccins wordt toegepast. Vooral het gebruiken van de BHB als 'eiwit-fabriek' zou belangrijke mogelijkheden kunnen bieden om hersenziekten medicamenteus te behandelen.

Referenties

Anderson JG, Fordahl SC, Cooney PT, Weaver TL, Colyer CL, Erikson KM, Back DJ en Rogers SM. Review: first-pass metabolism by the gastrointestinal mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1: 339-57.

Anderson JG, Fordahl SC, Cooney PT, Weaver TL, Colyer CL en Erikson KM. Extracellular norepinephrine, norepinephrine receptor and transporter protein and mRNA levels are differentially altered in the developing rat brain due to dietary iron deficiency and manganese exposure. *Brain Res* 2009; 1281: 1-14.

Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Witteman JC, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T en Stricker BH. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 45-50.

Borst P, Evers R, Kool M en Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1295-302.

Bousquet-Mélou A, Gandia P en Houin G. Oral absorption of ampicillin: role of paracellular route vs. PepT1 transporter, *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 189-201.

Buzzi S, Rubboli D, Buzzi G, Buzzi AM, Morisi C en Pironi F. CRM197 (nontoxic diphtheria toxin): effects on advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 1041-1048.

de Boer AG en Gaillard PJ. Drug targeting to the brain. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 323-355

de Boer AG, Breimer DD, Mattie H, Pronk J en Gubbens-Stibbe JM. Rectal bioavailability of lidocaine in man: partial avoidance of 'first-pass' metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 701-9.

de Boer AG, van der Sandt IC en Gaillard PJ. The role of drug transporters at the blood-brain barrier. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 629-56.

de Boer AG, van der Sandt ICJ en Gaillard PJ. The role of drug transporters at the BBB. *Ann Rev Pharmacol Tox* 2003; 43: 629-656.

Deeley RG en Cole SP. Substrate recognition and transport by multidrug resistance protein 1 (ABCC1). *FEBS Lett* 2006; 580: 1: 103-11.

Deeley RG, Westlake C en Cole SP. Transmembrane transport of endo- and xenobiotics by mammalian ATP-binding cassette multidrug resistance proteins. *Physiol Rev* 2006; 86: 849-99.

Furuta T, Sugimoto M, Shirai N en Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 1199-1210.

Gaillard PJ, Visser CC en de Boer AG. Targeted delivery across the blood-brain barrier. *Exp Opin Drug Deliv* 2005; 2: 299-309.

Ilett KE, Tee LB, Reeves PT en Minchin RF. Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen and wall. *Pharmacol Ther* 1990; 46: 67-93.

Krewson CE, Klarman ML en Saltzman WM. Distribution of nerve growth factor following direct delivery to brain interstitium. *Brain Res* 1995; 680: 196-206.

Lafforgue G, Arellano C, Vachoux C, Woodley J, Philibert C, Dupouy V, Llerena A, Dorado P en Peñas-Lledó EM. Pharmacogenetics of debrisoquine and its use as a marker for CYP2D6 hydroxylation capacity. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 17-28.

Meyer UA. Overview of enzymes of drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 449-59.

Newmeyer A, Cecil KM, Schapiro M, Clark JF en Degrauw TJ. Incidence of brain creatine transporter deficiency in males with developmental delay referred for brain magnetic resonance imaging. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26: 276-82.

Nimmo WS. Drugs, diseases and altered gastric emptying. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 189-203.

Ohtsuki S en Terasaki T. Contribution of carrier-mediated transport systems to the blood-brain barrier as a supporting and protecting interface for the brain; importance for CNS drug discovery and development. *Pharm Res* 2007; 24: 1745-58.

Okamura M, Terada T, Katsura T en Inui K. Inhibitory effect of zinc on the absorption of beta-lactam antibiotic ceftibuten via the peptide transporters in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 464-8.

Pardridge WM. Drug and gene targeting to the brain with molecular Trojan horses. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 131-9.

Raab G en Klagsbrun M. Heparin-binding EGF-like growth factor. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1333: F179-199.

Rau T, Wuttke H, Michels LM, Werner U, Bergmann K, Kreft M, Fromm MF en Eschenhagen T. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 269-72.

Rip J, Schenk G en de Boer AG. Differential receptor-mediated drug targeting to the brain. *Exp Opin Drug Del* 2009; 6: 227-237.

Said HM en Kumar C. Intestinal absorption of vitamins. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15: 172-6.

Satomi J, Mount RJ, Toporsian M, Paterson AD, Wallace MC, Harrison RV en Letarte M. Cerebral vascular abnormalities in a murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke*. 2003; 34: 783-789

Schoenmakers RG, Stehouwer MC en Tukker JJ. Structure-transport relationship for the intestinal small-peptide carrier: is the carbonyl group of the peptide bond relevant for transport? *Pharm Res* 1999; 16: 62-8.

Shand DG en Rangno RE. The disposition of propranolol. I. Elimination during oral absorption in man. *Pharmacology* 1972; 7: 159-68.

Shitara Y, Horie T en Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution, *Eur J Pharm Sci* 2006; 27: 425-46.

Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D en Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 2009; 123: 1191-207.

Szarka LA en Camilleri M. Gastric Emptying. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 Apr 24. [Epub ahead of print]

Tai LM, Loughlin AJ, Male DK en Romero IA. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein restrict apical-to-basolateral permeability of human brain endothelium to amyloid-beta. J Cereb Blood Flow Metab 2009; 29: 1079-83.

Trevaskis NL, Charman WN en Porter CJ. Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: a mechanistic update. Adv Drug Deliv Rev 2008; 60: 702-16.

van Asperen J, van Tellingen O, Sparreboom A, Schinkel AH, Borst P, Nooijen WJ en Beijnen JH. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in mice treated with the P-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. Br J Cancer 1997; 76: 1181-3.

DR HH FIDDER



Herma Fidler studeerde Geneeskunde aan de Rijks Universiteit Groningen. Na de opleiding Interne Geneeskunde in Utrecht, werkte zij een jaar als Research fellow in het Children's Hospital aan de Harvard Medical School, Boston, USA.

In de periode van 2001-2006 deed zij vervolgoopleidingen in de Interne Geneeskunde en Gastro-enterologie en was staflid in het Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israël. Daar

promoveerde zij ook in 2005 op het onderwerp 'De bijdrage van ethnische achtergrond aan de klinische manifestaties en genetische aspecten van inflammatoire darmziekten in Israëlisch joodse patiënten'. Zij is tevens sinds 2003 Universitair Docent aan de Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israël.

Sinds 2007 is Herma staflid, Afdeling Maag, Darm en Leverziekten, LUMC, Leiden
Zij is geregistreerd als maag-darm-leverarts.

Zij heeft tientallen wetenschappelijke publicaties op haar naam staan over de oorzaak, genotypering en behandeling van inflammatoire maagdarmziekten.

HH Fidder

Inleiding

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn chronische inflammatoire darmziekten, in het Engels 'inflammatory bowel diseases' (IBD). De precieze etiologie van deze aandoeningen is onbekend, maar waarschijnlijk spelen genetische, immunologische en omgevingsfactoren een rol in het ontstaan van de ziekte. De ziekte van Crohn wordt gekenmerkt door een chronische of terugkerende transmurale granulomateuze ontsteking van het maagdarmkanaal. De gehele tractus digestivus van mond tot anus kan aangedaan zijn en de ziekte kan gecompliceerd worden door stenosering en door fisteling, zoals perianale en entero-enterale fistels. De meest voorkomende lokalisatie is het ileocecale gebied (40%). Colitis ulcerosa is een diffuse, continue, circumferentiële ontsteking zichtbaar, welke zich beperkt tot de mucosa van het colon. De aandoening begint vrijwel altijd in het rectum en kan zich naar proximaal uitbreiden. Patiënten met colitis, zowel voorkomend bij de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa, hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van coloncarcinoom. Beide ziektes kunnen zich ook buiten het maagdarmkanaal manifesteren, onder andere in de vorm van artritis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum of uveïtis.

Chronische inflammatoire darmziekten worden doorgaans op jonge leeftijd gediagnosticeerd en meer dan 50% van de patiënten krijgt de diagnose onder de 35 jaar. Op basis van huisartsenregistraties werd geschat dat in Nederland in 2003 de prevalentie van inflammatoire darmziekten bij benadering 90.000 (5,69 per 1.000) bedroeg (RIVM). De prevalentie van deze aandoening in Nederland is daarmee vergelijkbaar met die van borstkanker of glaucoom.

De behandeling van inflammatoire darmziekten is de laatste jaren aan grote veranderingen onderhevig. Deze hebben twee belangrijke redenen: ten eerste, van een aantal traditionele immuunsuppressiva is degelijk onderzoek gepubliceerd omtrent effectiviteit en veiligheid en dit heeft geleid tot een bredere klinische toepassing in de dagelijkse praktijk. Specialisten die deze groep patiënten behandelen, zijn geneigd om vroeger in de ziektegeschiedenis te kiezen voor een solide onderhoudsmedicijn om het herhaald gebruik van corticosteroiden en/of chirurgie te voorkomen. Ten tweede is er in de laatste tien jaar een wezenlijk

inzicht ontstaan in de pathofysiologische processen die zich in de zieke darmwand bij patiënten met inflammatoire darmziekten afspelen, wat heeft geleid tot identificatie van tal van nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling. Belangrijkste voorbeelden hiervan zijn infliximab en adalimumab, waarbij antistoffen gericht tegen het tumornecrosefactor (TNF α) effectief zijn gebleken in de behandeling van darmactiviteit en Crohnse fistels. In dit overzicht wordt kort ingegaan op traditionele behandelingsinzichten, waarna een overzicht wordt gegeven van de meer recente ontwikkelingen. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van het huidige arsenaal aan medicamenteuze behandelingen bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.

Tabel 1. Schematisch overzicht van de huidige medicamenteuze behandeling van inflammatoire darmziekten.

COLITIS ULCEROSA	remissie-inductie milde activiteit	remissie-inductie matige / ernstige activiteit	onderhoudstherapie
distale colitis	mesalazine - lokaal - oraal steroïden, lokaal	mesalazine + steroïden (oraal/lokaal) steroïden i.v.	mesalazine azathioprine
pancolitis	mesalazine, oraal steroïden, oraal	mesalazine + steroïden steroïden i.v. ciclosporine i.v. of infliximab	mesalazine azathioprine
ZIEKTE VAN CROHN	remissie-inductie milde activiteit	remissie-inductie matige / ernstige activiteit	onderhoudstherapie
darmactiviteit	mesalazine steroïden	steroïden in combinatie met azathioprine methotrexaat infliximab/adalimumab	azathioprine methotrexaat infliximab/adalimumab
fistels	metronidazol ciprofloxacine infliximab	infliximab/adalimumab	infliximab/adalimumab

Huidige medicamenteuze behandeling

Essentieel in de behandeling van inflammatoire darmaandoeningen is een juiste diagnose evenals een adequate vaststelling van de ziekteactiviteit. De diagnose is nog altijd een samenstelling van anamnese, lichamelijk onderzoek, en endoscopisch, radiologisch en histopathologisch aanvullend onderzoek. Vooral bij ziekteactiviteit gelokaliseerd in het colon blijkt de diagnose in 10% van patiënten lastig, waarvoor de term 'indetermined colitis' is gereserveerd. Na het stellen van een waarschijnlijkheidsdiagnose volgt het kiezen van een behandelingsvorm, waarbij een onderscheid gemaakt dient te worden tussen remissie-inductie-therapie en onderhoudstherapie. Voor het induceren van remissie staat een periode van 6 tot maximaal 12 weken. Voor het behoud van remissie wordt een geneesmiddel gekozen dat exacerbatie ofwel opvlamming van ziekte kan voorkomen; meestal wordt dit middel bij de start van de remissie-inductie-therapie geïnitieerd. Ondanks de eenvoud van deze medicamenteuze beslisvorming, is het in de dagelijkse praktijk vaak moeilijk om te bepalen of en wat de mate van ziekteactiviteit is. Vooral een verhoogde prikkelbaarheid van de darm bij patiënten met inflammatoire darmziekten kan exacerbatie van ziekte bij patiënten nabootsen. Endoscopisch onderzoek is daarom regelmatig geïndiceerd, in het bijzonder wanneer er een intensivering van immuunsuppressieve therapie ter discussie staat.

Mesalazine (5-ASA)

De 5- aminosalicylaten (sulfasalazine, mesalazine, 5-ASA) zijn geneesmiddelen die van oudsher de basis van de behandeling vormen voor colitis ulcerosa. Sulfasalazine werd in de jaren veertig bij de behandeling van artritis toegepast en gaf daarbij verlichting van klachten bij patiënten die eveneens aan colitis ulcerosa leden. Colonbacteriën zetten sulfasalazine om in het werkzame 5-ASA en sulfapyridine, waarvan de laatste voornamelijk met bijwerkingen bleek geassocieerd. 5-ASA wordt in de proximale dunne darm opgenomen. Daarom zijn er diverse 5-ASA-formuleringen op de markt met alle een specifiek gecontroleerd aflevermechanisme. Een belangrijk werkingsmechanisme is de blokkade door mesalazine van de producten van de arachidonzuursynthese (prostaglandinen, leukotriënen). Mesalazine is geschikt voor zowel remissie-inductie als voor onderhoudstherapie bij colitis ulcerosa (Sutherland *et al*, 2000 a/b). Lokale

behandeling met mesalazine in klysma- of zetpilvorm is goed mogelijk en ook effectiever voor linkszijdig gelokaliseerde ziekte (Sutherland, 1990). Mesalazine is in de behandeling van de ziekte van Crohn nauwelijks effectief gebleken.

Corticosteroïden

Corticosteroïden vormen heden ten dage nog een belangrijke pijler bij het induceren van remissie bij zowel colitis ulcerosa als de ziekte van Crohn. Echter, de meeste patiënten worden op den duur ofwel steroïdafankelijk (36%) ofwel steroïdresistent (20%) (Sutherland, 1990). Daarom heeft slechts een minderheid van de patiënten (44%) een langdurige respons op corticosteroïden. Met een afbouwschema vanaf 40mg predniso(lo)n oraal over 8 tot 12 weken lukt het in een groot deel van de patiënten om remissie van ziekte te verkrijgen. Ook lokale behandeling met steroïden is mogelijk bij distaal gelokaliseerde ziekte in de vorm van zetpil of klysma, de laatste eventueel gecombineerd met mesalazine. Dagelijks terugkomende problemen zijn de grote hoeveelheid bijwerkingen van steroïden (botaafbraak, diabetes, hypertensie, stemmingswisselingen, etc.). Corticosteroïden zijn niet geschikt om exacerbatie van ziekte te voorkomen. Het gebruik van budesonide kan de systemische bijwerkingen in belangrijke mate verminderen ten gevolge van het 'first-pass effect' waarbij meer dan 90% van de dosering door de lever wordt geëlimineerd (Kane *et al*, 2002). Orale toediening van budesonide is echter alleen zinvol voor de behandeling van Crohnse ziekte-activiteit gelokaliseerd in het terminaal ileum en het rechter colon. Voor de behandeling van distale colitis ulcerosa is budesonide ook in klysmavorm leverbaar.

Azathioprine en 6-mercaptopurine

De precieze werkingmechanismen van azathioprine en zijn metabooliet 6-mercaptopurine (6-MP) zijn onbekend. Verondersteld wordt dat het actieve metabooliet, 6-thioguanine nucleotide, de synthese van RNA, DNA en eiwitten remt via incorporatie in het DNA, gevolgd door veranderingen in transcriptie en DNA-reparatie. Eén van de belangrijke gevolgen is de cytotoxiciteit voor geactiveerde T-cellen, noodzakelijk voor het remmen van ontsteking. Het duurt gemiddeld drie maanden voordat azathioprine effectief werkt. Goed uitgevoerde (placebo-)gecontroleerde studies bij colitis ulcerosa ontbreken, ongecontroleerde data laten in 60-80% van de patiënten effect zien met een belangrijke afname van steroïdbehoefte. Ook als onderhoudsbehandeling is azathioprine / 6-MP effectief.

Bij de ziekte van Crohn is de effectiviteit evenals de veiligheid van azathioprine / 6-MP aangetoond: in ongeveer 70% van patiënten met actieve ziekte wordt gezien dat ziekteactiviteit verminderde, steroïden konden worden afgebouwd en er wordt een gunstig effect gezien op fistels (Pearson *et al*, 2000). Indien inductie van remissie plaatsvindt met steroïden direct in combinatie met azathioprine treedt er een significante verbetering op ten opzichte van behandeling met alleen steroïden. Eveneens blijkt onderhoudsbehandeling met azathioprine alleen, exacerbatie van ziekte te voorkomen in een groot deel van de patiënten. De dosering die meestal wordt aangehouden is 2 tot 2.5 mg/kg, lagere doseringen zijn niet therapeutisch. Voor 6-MP is dat 1 to 1.5 mg/kg. Bijwerkingen worden in ongeveer 8% van de gevallen gezien (met name pancreatitis, hepatotoxiciteit en leukopenie). Een tweetal ontwikkelingen met betrekking tot azathioprine bij inflammatoir darmlijden staat in de belangstelling: de bloedspiegelbepaling van metabolieten om de effectiviteit te verbeteren en de kans op bijwerkingen te verlagen, en het bepalen van bekende polymorfismen van het TPMT-enzym (thiopurinemethyltransferase), welke verantwoordelijk is voor het metaboliseren van azathioprine (Lennard, 2002). Hoewel er nog geen strikte richtlijnen zijn voor de klinische praktijk, moet het bepalen van het TPMT-genotype zeker worden overwogen voor het starten van thiopurinetherapie. Er bestaat een duidelijke correlatie tussen het genotype en fenotype, dit wil zeggen dat patiënten met lage TPMT-activiteit een hoog risico op beenmergdepressie hebben. Op dit moment loopt er in Nederland een multicentrumstudie om de kosteneffectiviteit van deze TPMT-bepalingen te analyseren. Er zou een mogelijke relatie bestaan tussen tussenproducten, met name 6-TGN (6-thioguaninenucleotide) en de therapeutische respons. Echter uit recent onderzoek is gebleken dat de bepaling van 6-TGN-spiegels weinig voorspellende waarde heeft.

Methotrexaat

Methotrexaat heeft een belangrijke plek verworven in het immuunsuppressieve arsenaal voor de behandeling van Crohn. Met een parenterale dosering (i.m. of s.c.) van 25 mg per week wordt in 40% van steroïdafhankelijke patiënten remissie bereikt, en indien er na 3 maanden behandeling naar 15 mg per week wordt afgebouwd, kan deze remissie langdurig worden behouden (Feagan *et al*, 1995; Feagan *et al*, 2000). Essentieel is een juiste voorlichting van de patiënt, evenals een gedegen instructie voor de toediening van methotrexaat. Gelijktijdige

toediening (een dag na de MTX) van foliumzuur kan bijwerkingen zoals misselijkheid en orale ulceraties voorkomen. Tevens dient er elk kwartaal controle laboratoriumonderzoek (bloedbeeld en levertesten) verricht te worden.

De waarde van methotrexaat in de behandeling van colitis ulcerosa staat nog ter discussie. In het enige, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde klinisch onderzoek met methotrexaat in colitis ulcerosa bleek de onderhoudsbehandeling niet effectief. Echter, in deze studie werd een lage dosis van 12.5 mg oraal toegediend. Een grote Europese studie met methotrexaat s.c. in een dosis van 25 mg per week is inmiddels van start gaan.

Ciclosporine

Ongeveer 15% van alle patiënten met colitis ulcerosa wordt een keer opgenomen in het ziekenhuis vanwege een ernstige colitis welke een behandeling behoeft met steroïden intraveneus. Een derde deel zal ondanks deze behandeling direct een colectomie moeten ondergaan, en één derde deel zal, na een aanvankelijke respons, binnen een jaar moeten worden geopereerd. Diverse studies hebben inmiddels aangetoond dat, indien er geen of te weinig effect is van 7-10 dagen steroïden i.v., ciclosporine een effectief middel is. In de hierboven genoemde groep wordt een respons van 80% gezien, gemiddeld 6 dagen na start van ciclosporine 2 of 4 mg/kg/dag (van Dulleman *et al*, 1995). Gezien de toxiciteit van het middel dient de bloeddruk, de lever- en nierfunctie evenals elektrolyten nauwkeurig in de gaten gehouden te worden. Na i.v.-behandeling kan ciclosporine enige maanden oraal worden gecontinueerd met totaal 5 mg/kg/dag verdeeld over 2 doses, echter liever niet langer dan zes maanden. Dit niet alleen vanwege het toxische profiel, maar ook vanwege het neoplastische risico (lymfomen). Bij de ziekte van Crohn wordt doorgaans afgeraden ciclosporine te gebruiken vanwege de gerapporteerde matige effectiviteit en hoge toxiciteit. Over het algemeen is behandeling met ciclosporine alleen geïndiceerd voor remissie-inductie bij gehospitaliseerde patiënten met colitis ulcerosa.

Nieuwere behandelingsvormen voor inflammatoire darmziekten

Er is grote behoefte aan nieuwe behandelingsvormen voor patiënten met inflammatoir darmlijden. Zoals al eerder werd vermeld, heeft de meerderheid van patiënten op lange duur geen baat bij corticosteroïden, en ondergaat een

groot deel van de moeilijk behandelbare patiënten één of meerdere operaties. De meest intensieve onderhoudsbehandelingen zijn slechts in staat om de 'relapse-rate' met 50% te reduceren. Eén van de problemen met de hierboven beschreven medicamenten is vaak dat de precieuzе werkingsmechanismen onbekend zijn. Daarom is het ook niet goed mogelijk te voorspellen hoe patiënten op de individuele therapieën reageren. De geschiedenis van het ontstaan van nieuwe behandelingen begon begin jaren negentig met het karakteriseren van immunofenomenen in de darmwand bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Grote vooruitgang werd vervolgens geboekt bij het bestuderen van diermodellen van experimentele colitis, in het bijzonder bij transgene en knock-out-muismodellen. Het resultaat is een solide model voor mucosale immuniteit en de pro-inflammatoire veranderingen tijdens actieve ziekte.

Therapie met monoklonale antilichamen

De typen therapeutische eiwitten die momenteel het meest in de belangstelling staan zijn o.a. recombinant humane antilichamen, monoklonale antilichamen en zogenaamde fusie-eiwitten, zogenaamde 'biologicals'. De essentie van de ontwikkeling van deze therapieën ligt in de identificatie van een 'target', een ontstekingsmediator welke een kritische functie heeft in het ontstaan en onderhouden danwel reguleren van ontsteking. Tumornecrosefactor (TNF α) is zo'n eiwit welke reeds decennia bekend staat als een centraal en specifiek ontstekings-eiwit (Hommes *et al*, 2002). Diverse strategieën zijn ontwikkeld om TNF α te neutraliseren. De belangrijkste is infliximab, een chimere anti-TNF α -antilichaam met 75% humaan en 25% muizenewit. Adalimumab is een volledig gehumaniseerd anti-TNF α dat sinds anderhalf jaar geregistreerd staat voor de behandeling van de ziekte van Crohn.

Infliximab (Remicade®) en adalimumab (Humira®)

Infliximab is een chimeer monoclonaal IgG1 gericht tegen tumornecrosefactor (TNF α) en is geregistreerd in Nederland voor onder andere de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De rol van TNF α als centrale en specifieke ontstekingsmediator bij IBD werd vooral duidelijk door immunohistochemie en kwantificering in bipten en faeces van actieve patiënten. In 1992 kreeg voor het eerst een patiënt een infuus met antistoffen tegen TNF α toegediend. De ACCENT I-, II- en ACT-studies hebben aangetoond dat infliximab effectief is voor remissie-

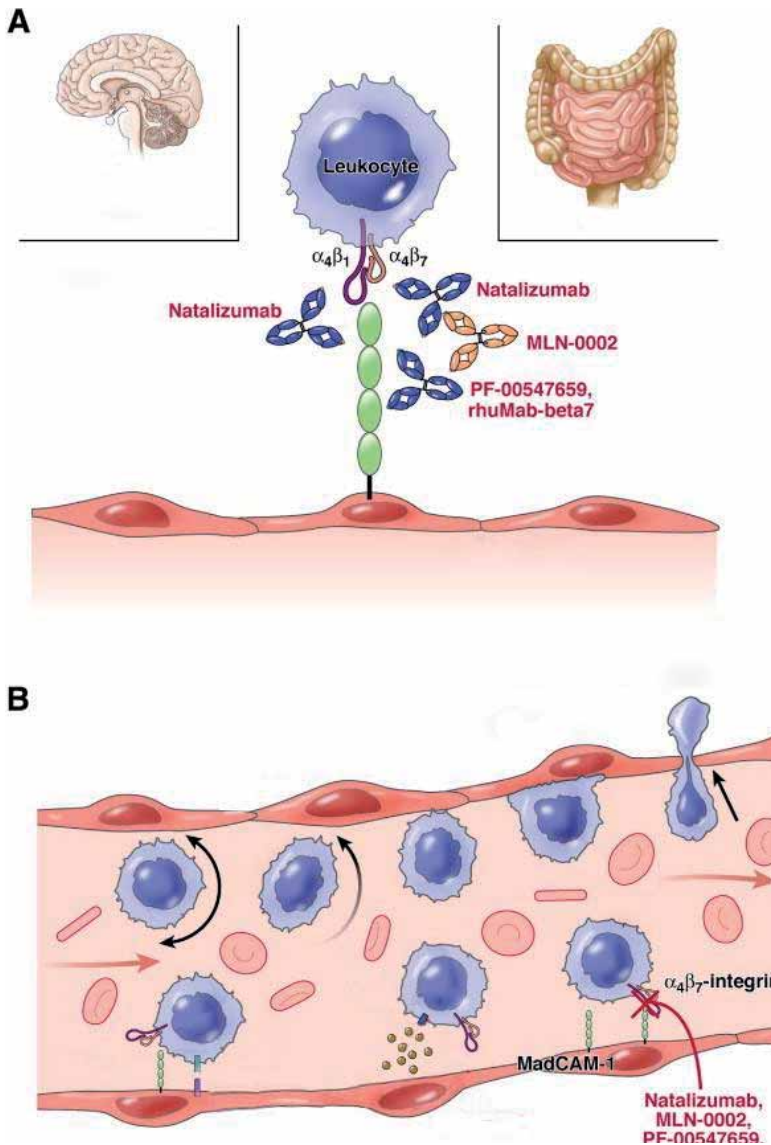
inductie en als onderhoudstherapie in de behandeling van de ziekte van Crohn (zowel luminale ziekte als fistulerende ziekte) en colitis ulcerosa.

Infliximab wordt intraveneus toegediend (5mg/kg), met een inlooptijd van één uur tijdens een dagbehandeling. De meest voorkomende bijwerkingen die worden gezien zijn hoofdpijn, bovenste luchtweginfecties en huidafwijkingen (droge huid, eczeem, psoriatiforme afwijkingen). De vorming van humane antichimere antistoffen (HACA's) treedt op tot in ongeveer 60% van de patiënten en zijn geassocieerd met infusiereacties (20%) en verminderde respons. In minder dan 4% worden ernstige bijwerkingen gerapporteerd (onder andere longontsteking en sepsis). De Mantoux-test (eventueel in combinatie met een thoraxfoto) is als screening ingevoerd na rapportage van reactivatie van latente tuberculose.

Adalimumab is een gehumaniseerd antilichaam tegen TNF α dat subcutaan wordt toegediend in een dosering van 40 mg eenmaal per twee weken. Het is klinisch effectief gebleken in de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn in zowel naïeve als voorheen met infliximab behandelde patiënten (Colombel *et al*, 2007; Hanauer *et al*, 2006) en is sinds eind 2007 geregistreerd in Nederland voor behandeling van de ziekte van Crohn. Onderzoek naar de toepassing van adalimumab in colitis ulcerosa loopt nog. Omdat adalimumab in tegenstelling tot infliximab volledig gehumaniseerd is, is het in veel mindere mate geassocieerd met infusiereacties. Hoewel er geen data zijn over langetermijn-follow-up onderhoudsbehandeling met adalimumab, valt te verwachten dat het, zoals in reumatoïde artritis, een vergelijkbaar effect zal hebben. Derhalve zal de keuze voor een anti-TNF α -middel in de kliniek in de eerste plaats bepaald worden door de wijze van toediening, bijwerkingen en logistieke overwegingen.

'Step up' versus 'step down' therapie

'Biologicals', zoals de anti-TNF α -middelen, worden momenteel vooral gebruikt als conventionele therapie faalt ('step-up' therapie). De laatste jaren echter, met name in het licht van de mucosale genezing welke bereikt wordt met azathioprine en anti-TNF α , en het feit dat corticosteroiden een ongunstig bijwerkingprofiel hebben, gaan er stemmen op om de 'step up' benadering om te keren door vroege introductie van anti-TNF α ('step down'). De onderliggende gedachte is dat deze benadering het natuurlijk verloop van de ziekte zou kunnen wijzigen en complicaties en chirurgie zou voorkomen of uitstellen.



Figuur 1. De adhesie van leukocyten aan de wanden van de endotheliale venules van de darmen is een meerstappenproces. De snelstromende immuuncellen worden eerst vertraagd door de interactie tussen selectines en niet-geactiveerde integrines met hun respectievelijke ligand op de endotheliale cellen. Dit veroorzaakt adhesie en rollen van de leukocyten op het endotheel. Adhesie is de laatste stap voor diapedese door de poriën en resulteert in een sterke binding tussen geactiveerde $\alpha_4\beta_7$ -integrines en de ligand, mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MadCAM-1). MadCAM-1 wordt specifiek in darmgeassocieerde lymfeklieren tot expressie gebracht en bindt uitsluitend aan $\alpha_4\beta_7$ -integrines (en niet aan andere integrines). Dus, anti- β_7 -integrin-mAbs zoals MLN-0002 and rhuMab- β_7 oefenen uitsluitend hun effect uit in het maagdarmkanaal. Endotheliale cellen in andere organen, bijvoorbeeld de hersenen, hebben $\alpha_4\beta_1$ -integrines, welke binden aan vascular cell adhesion molecule-1 (vcam-1). De anti- α_4 -integrine-mAb natalizumab blokkeert zowel $\alpha_4\beta_1$ -integrin/VCAM-1- als $\alpha_4\beta_7$ -integrin/MadCAM-1-interacties en is daardoor niet specifiek voor de darm. Bron: Rutgeerts et al, 2009.

Andere op antilichamen gebaseerde strategieën bij IBD

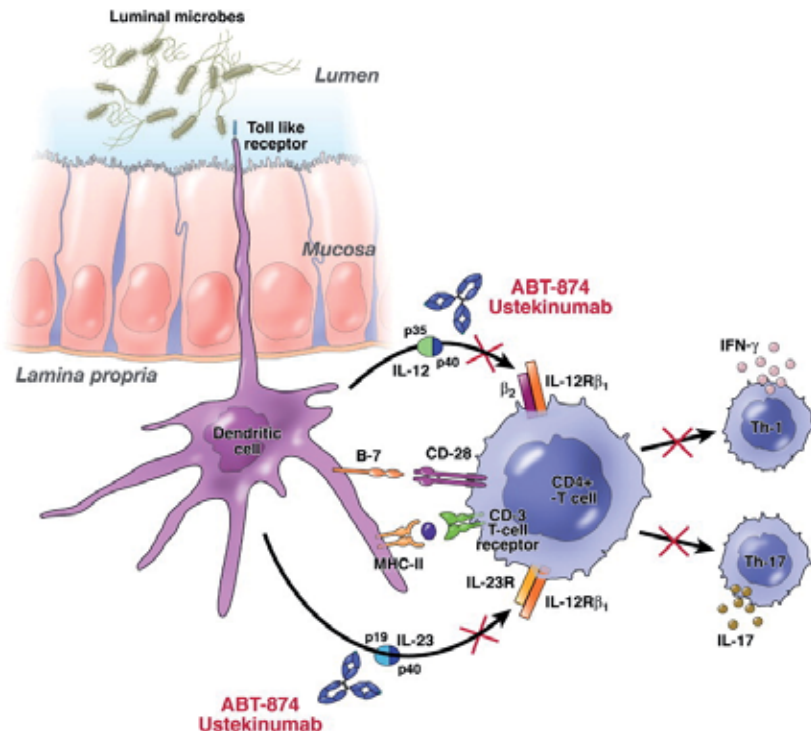
Natalizumab (Antegren®) is een recombinant IgG4-monoklonaal antilichaam met muisdeel gericht tegen het humane anti- α 4-integrine. Integrinen zijn adhesiemoleculen aanwezig op onder andere T-cellen welke noodzakelijk zijn voor lymfocytenmigratie door het endotheel naar de lamina propria (zie figuur 1). Experimentele dierstudies hebben aangetoond dat blokkade van deze interactie tussen endotheel en T-cellen, voorkomt dat T-cellen migreren en daarmee een belangrijk anti-inflammatoir effect sorteren. Er zijn drie placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies bij Crohn-patiënten afgerond (Gordon *et al*, 2001). In de eerste studie wordt effectiviteit gezien, in het bijzonder bij een dosering van 3mg/kg met een interval van 4 weken tussen de behandelingen met patiënten met een hoge CRP (*C-reactive protein*)-spiegel voorafgaand aan behandeling (met een remissie van 46% na 6 weken). Deze bemoedigende resultaten hebben geleid tot evaluatie van het natalizumab in een onderhoudstudie. In deze studie bleek natalizumab aanzienlijk effectiever dan placebo in het behoud van remissie (61 versus 29%) (Sandborn *et al*, 2008) Ook de EncoRE-studie liet een gunstig effect van natalizumab zien met betrekking tot remissie-inductie ten opzichte van placebo. Een kleine pilot-studie liet ook in colitis ulcerosa een gunstig effect zien. De voornaamste zorg bij de natalizumabtherapie is het risico op het ontwikkelen van *progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)*. PML is een opportunistische infectie van het centrale zenuwstelsel, die veroorzaakt wordt door reactivatie van het JC Polyomavirus in immuungecompromitteerde patiënten. Het optreden van PML in enkele patiënten die voor de ziekte van Crohn en multipole sclerose werden behandeld met natalizumab, heeft geleid tot het van de markt halen van dit geneesmiddel in Europa. Momenteel is een studie gaande met een nieuw anti-integrine, dat specifiek tegen het α 4 β 7-integrine (MLN-2 en rhumab- β 7) is gericht en uitsluitend betrokken is bij de 'trafficking' van lymfocyten naar de darm en niet naar het centrale zenuwstelsel.

Ustekinumab

De cytokinen IL-12 and IL-23 stimuleren de CD4⁺-T-cel en sturen T-cellen naar de Th1- en Th17-fenotypes (Kastelein *et al*, 2007). Echter, in IBD en psoriasis wordt een abnormale regulatie gezien van het IL-12 en IL-23 (Kastelein *et al*, 2007). IL-12 and IL-23 zijn beide heterodimeren, die een p40-subunit gemeenschappelijk hebben, welke met IL-12p35 fuseert om IL-12 te vormen en met het IL-23p19 proteïne om

IL-23 te vormen.

Antilichamen tegen IL-12/p23 verbeteren colitis in muizenmodellen. Ustekinumab is een volledig gehumaniseerd humaan IgG1 κ -monoclonaal antilichaam dat specifiek bindt aan de IL-12 p40 subunit van IL-12 and IL-23 cytokinen. De binding of ustekinumab aan IL-12 p40 blokkeert de binding van IL-12 en IL-23 aan de IL-12R β 1-keten van de receptor en blokkeert zo dus de biologische activiteit van beide cytokinen (zie figuur 2). Een recente studie met ustekinumab voor inductieremissie in Crohn-patiënten liet echter geen duidelijk voordeel zien te opzichte van placebo, met uitsluiting van patiënten die voorafgaand met infliximab behandeld waren (Sandborn *et al*, 2008). Er is nu een nieuwe studie gaande waarin het effect van ustekinumab onderzocht wordt in deze groep van patiënten (CERTIFY).



Figuur 2. Ustekinemab bindt aan de gemeenschappelijke p40-subgroep van IL-12 en IL23. Op deze manier wordt de koppeling van de p40-subgroep aan de IL-23- of de IL-12-receptor op de T-cel geblokkeerd, waardoor de proliferatie en activatie van IL-17- en TNF-producerende Th17-cellen (via IL-23), alsook de Th1-respons wordt geremd. Het effect van ustekinemab in de ziekte van Crohn wordt momenteel nader geëvalueerd in de Certify-studie. Bron: Rutgeerts *et al*, 2009.

Interleukine 10 (IL-10)

Een centraal anti-inflammatoir cytokine welke een cruciale rol speelt bij mucosale tolerantie is het IL-10. IL-10 is ontdekt als een remmende factor (*cytokine synthesis inhibitory factor*) geproduceerd door Th2-cellen, welke in staat bleek de cytokinesynthese van Th1-cellen en NK-cellen te onderdrukken. Bevestiging van de belangrijke rol van IL-10 bij IBD werd verkregen bij een model van IL-10-deficiënte muizen die spontaan een colitis bleken te ontwikkelen (Kuhn *et al*, 1993). Bij intraveneuze toediening van recombinant IL-10 bleek er een bescheiden verbetering (van Deventer *et al*, 1997), maar bij hogere doseringen bleek er juist een toename van het pro-inflammatoire IFN γ . Waarschijnlijk is het IL-10 een krachtige ontstekingsremmer, maar moet het in een juiste dosering op de juiste plek komen. Binnenkort start een onderzoek in patiënten met colitis ulcerosa met een genetisch gemodificeerde bacterie *Lactococcus lactis* welke in staat is om het IL-10 lokaal af te geven.

Mesenchymale stamcel (MSC) therapie

Naast hematopoëtische stamcellen bevinden zich in het beenmerg ook schaarse cellen van niet-hematopoëtische herkomst, de zogenaamde mesenchymale stamcellen (MSCs). Dit zijn pluripotente cellen die kunnen differentiëren in velerlei mesenchymale weefsels, waaronder fibroblasten, adipocyten en chondrocyten (Pittenger *et al*, 1999). MSCs hebben een immunosuppressief effect op B- en T-cellen *in vitro*, alsook in diermodellen van chronische ontsteking (Aggarwal en Pittenger, 2005; Di *et al*, 2002). Ook is een gunstig effect van behandeling met MSCs gezien op corticosteroidresistente 'graft versus host' ziekte van de darmen. MSCs zijn derhalve potentieel een nieuwe therapie voor IBD met minder bijwerkingen dan de huidige immunosuppressieve medicijnen. Momenteel loopt er in het LUMC een klinische studie waarin therapieresistente patiënten met de ziekte van Crohn worden behandeld met autologe MSCs per infuus. De eerste resultaten lijken bemoedigend.

Veiligheid

Nieuwe geneesmiddelen, waaronder de 'biologicals', zijn geassocieerd met een aantal veiligheidsaspecten die afwijken van die van meer traditionele geneesmiddelen zoals mesalazines, steroïden, azathioprine en methotrexaat.

Bovendien worden biologicals over het algemeen aan patiënten gegeven die niet op voorafgaande behandelingen reageren en ook worden ze dikwijls toegevoegd aan reguliere medicatie. Daarom kunnen patiënten cumulatieve toxiciteit van de verschillende medicatietypen ervaren. Een van de belangrijkste zorgen betreffen de opportunistische infecties (met name reactivatie van tuberculose) en maligniteiten. Specifieke bijwerkingen treden op bij bepaalde geneesmiddelen of combinaties, zoals de PML (zie boven) bij natalizumab en hepatosplenische T-cell-lymphomen in jonge, meestal mannelijke, patiënten die behandeld zijn met de combinatie infliximab/azathioprine. Artsen en apothekers moeten zich bewust zijn van de mogelijke problemen van elke therapie en hoe ze te vermijden.

Conclusie

De behoefte aan nieuwe effectieve en met name veilige en minder toxische geneesmiddelen voor patiënten met Crohn of colitis ulcerosa is groot. De toekomst is met name gericht op een adequate preventie van exacerbatie van ziekte, en het selecteren van patiënten met een hoog risico op exacerbaties. Op basis van de toegenomen kennis omtrent mucosale immuniteit bij inflammatoire darmziekten worden er in toenemende mate geneesmiddelen ontwikkeld met als doel tot specifieke ontstekingsremming te komen. Het moet nog opgehelderd worden waarom sommige van deze strategieën, om bijvoorbeeld pro-inflammatoire cytokinen te neutraliseren, wel effectief zijn en andere, op papier even veelbelovend, niet. Wel is duidelijk dat na een halve eeuw van 5-ASA en corticosteroïden er een wezenlijke verandering van IBD-behandeling heeft plaatsgevonden en nog steeds plaatsvindt die vandaag de dag al terug te vinden is in de spreekkamer.

Referenties

Aggarwal S en Pittenger ME. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-22.

Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.

van Deventer SJ, Elson CO en Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 383-9.

Di NM, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838-43.

van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-35.

Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995 2; 332: 292-7.

Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000 1; 342: 1627-32.

Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 268-74.

Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.

Hommes DW, van de Heistee BH, van der SM, Bartelsman JF en van Deventer SJ. Infliximab treatment for Crohn's disease: one-year experience in a Dutch academic hospital. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 81-6.

Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T en Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 : 1509-17.

Kastelein RA, Hunter CA en Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 221-42.

Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K en Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-74.

Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 2002; 51: 143-6.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.

Pearson DC, May GR, Fick G en Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000067.
Sutherland L, Roth D, Beck P, May G en Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000543.

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.

Rutgeerts P, Vermeire S en Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-97.

Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1130-41.

Sutherland L, Roth D, Beck P, May G en Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000544.

Sutherland LR. Topical treatment of ulcerative colitis. *Med Clin North Am* 1990; 74: 119-31.

Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.

Dr M MALIEPAARD



Marc Maliepaard studeerde in 1990 af in Scheikunde aan de Universiteit Utrecht, met als specialisatie biochemie. Hij promoveerde in 1994 op de dissertatie 'Bioreductive activation, DNA interaction, and *in vitro* activity of mitosene compounds', op de afdeling Medicinal Chemistry van de Faculteit Farmacie te Utrecht. Na zijn promotie werkte hij tot 2001 als onderzoeker bij de Daniel den Hoed Kliniek te Rotterdam en het Antonie

van Leeuwenhoekziekenhuis/Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam aan de interactie tussen platinumcytostatica en topoïsomerase-I-remmers, het moleculaire resistentiemechanisme tegen topoïsomerase-I-remmers, en expressie en modulering van multidrug-resistance-genen.

In 2001 werd hij klinisch/farmacokinetisch beoordelaar bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. De focus van zijn werk ligt op de humane farmacokinetiek en farmacogenetica. Sinds 2005 is hij lid van de CHMP Pharmacogenomics Working Party (PGWP) van de European Medicines Agency EMEA. Tevens is hij verbonden aan de WHO als klinisch beoordelaar.

Vanaf 2003 is hij voor het CBG werkzaam op de locatie van het UMC St Radboud in Nijmegen, waar hij momenteel in opleiding is tot klinisch farmacoloog.

M Maliepaard

Inleiding

Wanneer het patent of de beschermingsperiode van 10 jaar van een geneesmiddel is verlopen, is het mogelijk dat fabrikanten van dat middel generieke vormen op de markt brengen. Vanwege de geringere ontwikkelings- en marketingkosten zijn deze generieke geneesmiddelen goedkoper dan het oorspronkelijke geneesmiddel (*spécialité*, merkgeneesmiddel). De overheid, en recent ook zorgverzekeraars, stimuleren het gebruik van deze generieken om de kosten van de gezondheidszorg te beperken.

Hierdoor ontstaat de situatie dat patiënten niet meer met de oorspronkelijke *spécialité* worden behandeld, maar dat er *generieke uitwisseling* plaatsvindt. Hierbij wordt het merkgeneesmiddel uitgewisseld met een middel met een identiek werkzaam bestanddeel. Naast generieke uitwisseling bestaat ook *therapeutische substitutie*. Hierbij wordt het geneesmiddel gesubstitueerd door een ander middel uit dezelfde therapeutische klasse.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) staat voor een veilige en effectieve generieke uitwisseling. Registratie van generica gebeurt op basis van strikte Europese richtlijnen (Note for Guidance 1996, 1998, 2001, Questions & Answers, 2006). Inmiddels hebben we in Nederland uitgebreide ervaring opgedaan met generieke uitwisseling en is het gangbaar dat de patiënt een generiek geneesmiddel krijgt geleverd. Hoewel het uitgangspunt van generieken helder is, namelijk 'wanneer de blootstelling in de tijd van een identieke actieve stof gelijk is, zullen de effectiviteit en veiligheid ook gelijk zijn', blijkt generieke uitwisseling in de praktijk minder eenvoudig. Het CBG ontvangt regelmatig mededelingen over zorgen van patiënten en zorgverleners, hetzij direct of indirect door wetenschappelijke publicaties. (zie bijvoorbeeld Pronk, 2001; Olling *et al*, 2002, Loffeld, 2004; Boersma *et al*, 2004; Tamassian en van der Zee, 2005; Klok *et al*, 2006; Herings *et al*, 2006). In dit overzicht licht het CBG het registratieproces nader toe. Aan de hand daarvan worden zoveel mogelijk zorgen weggenomen. Adequate voorlichting aan de patiënt door apotheker en voorschrijver op basis van een helder overzicht van de achtergronden van generieke uitwisseling is noodzakelijk om de patiënt goed te kunnen begeleiden en een verantwoord en veilig gebruik van generieke middelen te bewerkstelligen.

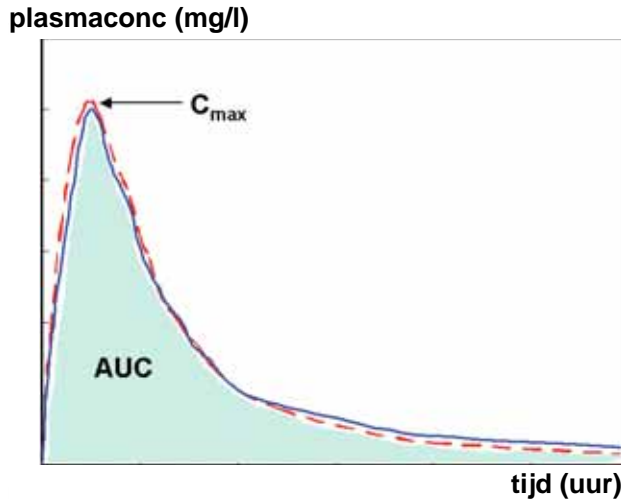
Registratie van generieke geneesmiddelen

Een genericum is een toedieningsvorm (bijvoorbeeld een tablet of capsule) met hetzelfde werkzame bestanddeel, dezelfde sterkte en ook dezelfde farmaceutische vorm als het merkgeneesmiddel (farmaceutisch gelijkwaardig). Registratie van generieke geneesmiddelen vindt plaats op grond van bioequivalentieonderzoek. Het beoordelen van bioequivalentie van generieke producten en het merkgeneesmiddel, is één van de taken van het CBG. Als de fabrikant van het generieke middel kan aantonen dat van dit product de plasmablootstelling van het werkzame bestanddeel in de tijd vergelijkbaar is met dat van de spécialité (dat wil zeggen dat de middelen bioequivalent zijn) beschouwt het CBG het generiek als therapeutisch equivalent. De firma kan zich op grond hiervan voor de werkzaamheid en veiligheid beroepen op het klinische onderzoek dat is verricht met het merkgeneesmiddel.

Bioequivalentie van toedieningsvormen met directe afgifte

Het doel van een bioequivalentieonderzoek is aan te tonen dat de blootstelling aan de actieve stof in de tijd vergelijkbaar is voor de generiek en spécialité. Bioequivalentie is gedefinieerd als het hebben van een vergelijkbare plasmablootstelling van het werkzame bestanddeel in de tijd, gedefinieerd door een gelijke oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve (AUC) en maximale plasmaconcentratie (C_{max}) (zie figuur 1). Het onderliggende principe waarom therapeutische equivalentie door middel van bioequivalentie is aan te tonen, is dat er altijd een relatie is tussen het plasmaconcentratie–tijdprofiel van het werkzame bestanddeel en de effectiviteit en toxiciteit. Dit betekent dat wanneer het concentratietijdprofiel van de werkzame stof van het generieke middel gelijk is aan dat van het merkgeneesmiddel, de werkzaamheid en de bijwerkingen ook gelijk zullen zijn.

Voor systemisch werkende geneesmiddelen, veelal orale toedieningsvormen, wordt een gelijke blootstelling in de tijd aangetoond via bioequivalentieonderzoeken. Het bioequivalentieonderzoek is gestandaardiseerd om zoveel mogelijk variatie door interne en externe factoren te voorkomen. Op deze manier zijn onderzoekers in staat het effect van de formulering op de plasmaspiegels van de werkzame bestanddeel te onderscheiden van andere effecten die de farmacokinetiek kunnen beïnvloeden, zoals geslacht, gewicht, leeftijd, nier- en leverfunctie.



Figuur 1. Schematische plasmaconcentratietijdcurves in een bioequivalentieonderzoek. De AUC is een maat voor de hoeveelheid geabsorbeerd, en de C_{max} voor de snelheid van absorptie van het actieve bestanddeel (— curve voor de spécialité; --- curve voor het generieke middel).

Een bioequivalentieonderzoek is in de regel een onderzoek met een twee-weg gekruiste proefopzet ('cross-over design'). De proefpersonen zijn meestal gezonde vrijwilligers. De proefpersonen krijgen het generieke product en het merkgeneesmiddel toegediend in een willekeurige volgorde, met daartussen een uitwasperiode. Voor en na de inname van het middel wordt op reguliere tijdstippen de plasmaconcentratie van het werkzame bestanddeel gemeten. Essentieel bij deze onderzoeksopzet is dat dezelfde werkzame stof afkomstig van de twee verschillende formuleringen binnen eenzelfde individu worden vergeleken. Het individu is hiermee zijn/haar eigen controle. De omvang van de groep proefpersonen hangt met name af van de variatie in de farmacokinetiek van de actieve stof. Meestal gaat het om 24 tot 36 proefpersonen.

De vergelijking van de farmacokinetiek van het werkzame bestanddeel moet voldoen aan strenge eisen met betrekking tot de AUC en de C_{max} , die voor Europa zijn vastgelegd in een door de European Medicines Agency (EMA) uitgegeven richtlijn (Note for Guidance, 2001). Dit zijn in deze onderzoeken de belangrijkste parameters voor de mate en snelheid van absorptie. De gestelde eisen in Europa met betrekking tot bioequivalentie zijn vergelijkbaar met die in andere westerse landen, zoals de USA en Canada. In alle gevallen moeten de AUC en de C_{max} voor het generiek en het merkgeneesmiddel gelijk zijn, waarbij het 90

%-betrouwbaarheidsinterval van de ratio $AUC_{\text{generiek}}/AUC_{\text{spécialité}}$ en $C_{\text{max-generiek}}/C_{\text{max-spécialité}}$ moet liggen binnen 0.80-1.25. Deze grenzen zijn gebaseerd op de mogelijke klinische irrelevantie van een veranderde blootstelling en zijn internationaal als zodanig aanvaard. Verdere aandachtspunten binnen een bioequivalentieonderzoek zijn een goede en gevalideerde analytische methode, voldoende power van het onderzoek en GCP/GLP-condities.

De hulpstoffen die worden toegepast in het generiek hoeven niet gelijk te zijn aan die van het spécialité. Deze hulpstoffen worden geacht inactief te zijn. Gevallen van overgevoeligheid voor bepaalde hulpstoffen in generieke producten (Crawford *et al*, 2006) kunnen voorkomen, maar zijn uitzonderingen. Wanneer deze hulpstoffen een rol spelen bij de absorptie van de werkzame stof komt dit naar voren in het bioequivalentieonderzoek. De plasmaconcentratie–tijdprofielen van de werkzame stof verschillen dan. Wanneer hierdoor de 90%-betrouwbaarheidsintervallen niet voldoen aan de gestelde eisen is registratie als generiek geneesmiddel niet mogelijk.

Speciale formuleringen

In het geval van speciale formuleringen, zoals producten met een gecontroleerde afgifte, gelden internationaal aanvullende eisen voor bioequivalentieonderzoeken. In die gevallen zijn niet alleen de snelheid en mate van absorptie van belang, maar ook de minimale plasmaconcentratie (C_{min}) en de piek–dalfluctuaties. Deze parameters worden dan ook in de beoordeling meegenomen. Ook moet de fabrikant in zulke gevallen bioequivalentie zowel met als zonder voedsel aantonen. Tenslotte moet ‘dose-dumping’, het in één keer vrijkomen van de gehele dosis, in vivo worden uitgesloten (Note for Guidance, 1999).

Voor een pleister, bijvoorbeeld een fentanylpleister, in feite ook een product met gereguleerde afgifte, moet de fabrikant niet alleen bioequivalentie aantonen, maar ook gelijkwaardigheid op punten als kleefkracht, sensibilisering en lokale irritatie. Het benodigde aantal onderzoeken voor dit soort producten met gereguleerde afgifte verschilt van geval tot geval. Hierbij houdt het CBG rekening met de intrinsieke eigenschappen van de actieve stof, de toedieningsweg, het type afgifte systeem en de beoogde therapeutisch indicaties.

Lokaal werkende middelen

Voor lokaal werkende middelen, die hun effect direct op de plaats van

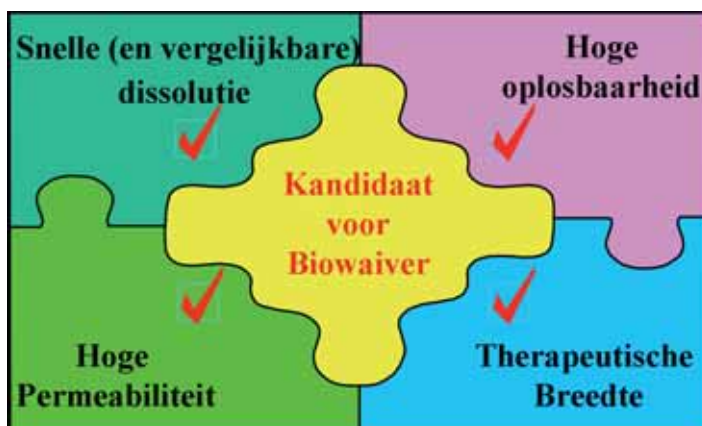
toediening uitoefenen zonder systemische blootstelling te vereisen, is een bioequivalentie-aanpak meestal niet geschikt. In dat geval is de blootstelling in plasma niet representatief voor de werking. Voorbeelden hiervan zijn met name dermatologische producten en een aantal inhalatieproducten. Registratie van generieken van dit soort middelen is in principe niet mogelijk op basis van een bioequivalentieonderzoek. In plaats daarvan moet de fabrikant therapeutische equivalentie aantonen met behulp van farmacodynamisch of klinisch onderzoek in patiënten (Note for Guidance, 1996).

Recent heeft de EMEA bepaald dat generieken voor lokaal werkende inhalatieproducten met een meetbare systemische blootstelling, therapeutische equivalentie wel mag worden aangetoond op basis van bioequivalentie (Guideline; 2009). Dit soort vergelijkend farmacokinetisch onderzoek is namelijk gevoeliger om verschillen tussen de spécialité en generiek aan te tonen dan farmacodynamische en klinische eindpunten. Hoewel de effectiviteit van deze middelen afhankelijk is van de lokale blootstelling, bereikt een deel van de toegediende hoeveelheid de systemische circulatie, en kan hiermee bijdragen aan bijwerkingen. Uiteraard is de pulmonaire depositie van dit soort middelen cruciaal voor de werking. De systemische blootstelling van deze inhalatieproducten zal echter een combinatie zijn van pulmonaire opname en opname van de ingeslikte fractie via de darmwand. Deze middelen kunnen worden geregistreerd wanneer bioequivalentie is aangetoond als het product samen worden gegeven met actieve kool, als maat voor vergelijkbare effectiviteit. Tegelijkertijd moet bioequivalentie worden aangetoond als het product wordt gegeven zonder actieve kool, om zodoende een vergelijkbaar veiligheidsprofiel aannemelijk te maken. Registratie vindt plaats wanneer op deze manier vergelijkbare veiligheid en effectiviteit van het generiek inhalatieproduct is aangetoond.

Generiek zonder bioequivalentieonderzoek

Naast deze voorbeelden van speciale formuleringen waarvoor aanvullende eisen worden gesteld, zijn er ook generieke geneesmiddelen die kunnen worden geregistreerd zonder dat een bioequivalentieonderzoek of klinisch onderzoek nodig is. Dit is het geval bij waterige formuleringen die intraveneus worden toegediend, of bij waterige oplossingen voor orale toediening, deze laatste onder de voorwaarde dat de concentratie hetzelfde is en er geen hulpstoffen aanwezig zijn die de absorptie kunnen beïnvloeden, zoals sorbitol. Ook kunnen

de resultaten van een bioequivalentieonderzoek behaald met een bepaalde sterkte worden geëxtrapoleerd naar andere sterktes van hetzelfde product, wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan, zoals lineaire farmacokinetiek van de actieve stof, en dosisproportionele samenstelling en gelijke oplosnelheid van de formuleringen. Tenslotte kunnen generieke orale preparaten worden goedgekeurd zonder ondersteunend bioequivalentieonderzoek op basis van het Biopharmaceutics Classification System (BCS). Uitgangspunt hierbij is dat de snelheid en mate van absorptie (dus de AUC en C_{\max}) hoofdzakelijk worden bepaald door de oplosbaarheid en darmpermeabiliteit van de actieve stof, samen met de dissolutiesnelheid van de formulering. Wanneer de oplosbaarheid en darmpermeabiliteit groot is (dan betreft het een BCS klasse-I-stof), en de dissolutiesnelheid is groot, dan kan een zogenaamde biowaiver worden verleend (figuur 2). Als voorzorgsmaatregel komen geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index, bijvoorbeeld cytostatica) hiervoor niet in aanmerking.



Figuur 2. Eisen waaraan een oraal geneesmiddel dient te voldoen om te kunnen worden geregistreerd zonder een ondersteunend bioequivalentieonderzoek te overleggen, in andere woorden een biowaiver verleend te krijgen op basis van het Biopharmaceutics Classification System (BCS). Een actieve stof die snel oplost en waarvoor de darmwand hoog permeabel is wordt geclassificeerd als een geneesmiddel van BCS-klasse I.

Zorgen uit de praktijk

De afgelopen decennia heeft Nederland uitgebreide ervaring opgedaan met generieke uitwisseling. Vanaf het begin van de invoering van generieke

uitwisseling zijn er zorgen geuit over de therapeutische equivalentie van generieke geneesmiddelen.

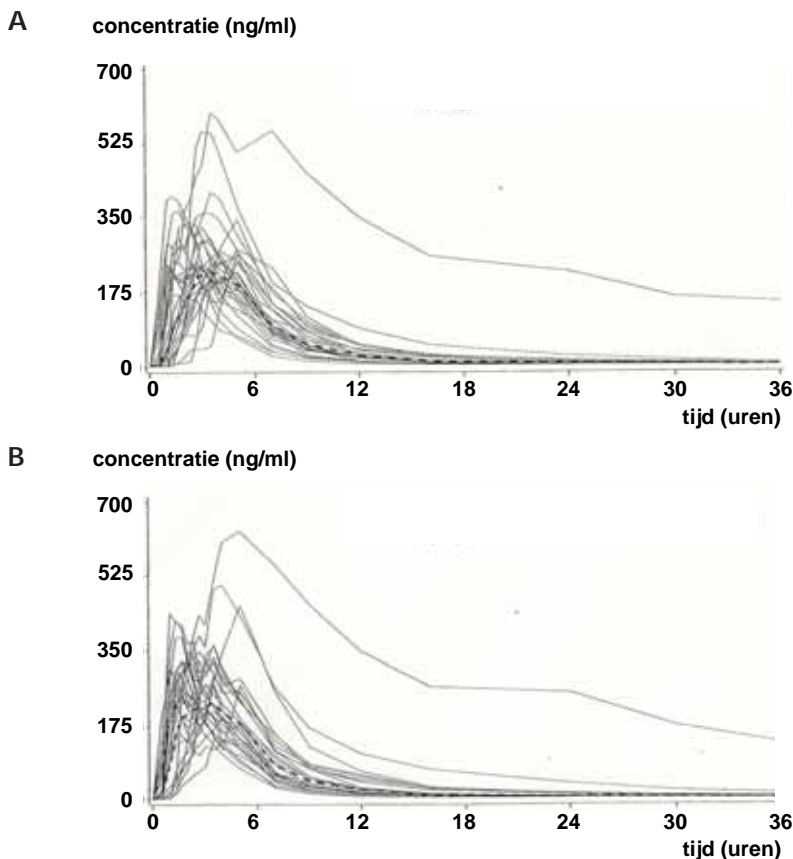
Gezonde vrijwilligers

Een zorg die zorgverleners regelmatig uitspreken is dat bioequivalentieonderzoek in de regel uitgevoerd wordt bij gezonde vrijwilligers en niet bij de patiëntendoelgroep (Heany en Sander, 2007). Het CBG twijfelt er niet aan dat de uitkomst van zo'n onderzoek ook van toepassing is op de patiëntendoelgroep.

Uitgangspunt is namelijk dat wanneer de absorptie van de werkzame stof vanuit de spécialité en generiek gelijk is in gezonde vrijwilligers (ze zijn bioequivalent), verdere fysiologische condities die de farmacokinetiek kunnen beïnvloeden, bij bijvoorbeeld patiënten met de betreffende aandoening, bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, bij jongeren en ouderen, bij mannen en vrouwen, of bij patiënten met overgewicht, ook gelijk zijn. Het gaat namelijk om effecten van de werkzame stof na opname in de bloedbaan. Dat bij individuele patiënten door verschillen in metabolisme of eliminatie de plasmaspiegels na opname kunnen verschillen doet daar niet aan af, immers dit gebeurt zowel bij de generiek als de spécialité. Generiek en spécialité blijven dus therapeutisch equivalent. Een illustratie van dit principe is weergegeven in figuur 3. In deze figuur zijn de individuele plasmaconcentratietijdcurves weergegeven van de vrijwilligers in een bioequivalentieonderzoek voor glimepiride. Duidelijk is dat de blootstelling in één van de vrijwilligers afwijkt van de gemiddelde blootstelling. Nader onderzoek leerde dat deze vrijwilliger een zogenaamd poor-metaboliser-fenotype heeft. In dit geval betekende dit dat deze een polymorfisme in het cytochroom P450-enzym 2C9 (CYP2C9) heeft. Dit polymorfe CYP2C9 is minder goed in staat om substraten zoals glimepiride te metaboliseren. De verminderde metabolisering en daarmee verminderde klaring van glimepiride vertaalt zich in sterk toegenomen blootstelling.

Dit is klinisch gezien een zeer relevant gegeven: deze patiënten hebben een verlaagde dosering glimepiride nodig om hypoglykemie te voorkomen. Belangrijker in de discussie over generica is echter dat uit een vergelijking van figuur 3A en 3B duidelijk wordt dat de relatieve toename van de blootstelling aan glimepiride gelijk is voor het spécialité en generiek. De afwijking in blootstelling na toediening van het spécialité zoals geconstateerd in één van de vrijwilligers wordt in dezelfde vrijwilliger ook gezien voor het generiek. De voor bioequivalentie

belangrijke blootstelling in de tijd (dus de $AUC_{\text{generiek}}/AUC_{\text{spécialité}}$ en $C_{\text{max-generiek}}/C_{\text{max-spécialité}}$ ratio in deze persoon) is dus gelijk, namelijk ongeveer 1, ongeacht de aanwezigheid van het poor-metaboliser-fenotype.



Figuur 3. Praktijkvoorbeeld van individuele plasmaconcentratietijdcurves voor een spécialité (Amaryl; A) en glimepiride als generiek (B) in een twee-weg cross-over bioequivalentieonderzoek (n=29). De stippellijn in beide curves geeft de geometrisch gemiddelde curve aan.

Dit voorbeeld illustreert dat een bioequivalent geneesmiddel niet alleen in gezonde vrijwilligers resulteert in een gelijke blootstelling, maar dat dit ook opgaat in de daadwerkelijke patiëntenpopulatie. Een afwijkende nierfunctie, leverfunctie of andere fysiologische verschillen kunnen leiden tot een andere blootstelling aan de actieve stof in een individuele patiënt. Van belang is echter dat deze afwijking gelijk is voor het spécialité en generiek. Eventuele dosisaanpassingen

voor spécialité en generiek zijn dus gelijk. Door de cross-over opzet van een bioequivalentieonderzoek is iedere vrijwilliger zijn of haar eigen controle. Dit betekent dat een formuleringseffect (generiek versus spécialité) kan worden geëvalueerd zonder interferentie van andere intrinsieke factoren die mogelijk effect kunnen hebben op de plasmaspiegels van een geneesmiddel. Door dit principe zullen de resultaten die behaald zijn in gezonde vrijwilligers ook volledig opgaan voor de 'real-life' patiëntenpopulatie.

Power van de studie

Registratie van een spécialité is in de regel gebaseerd op onderzoeken met meestal enkele honderden patiënten. De vraag is gesteld of een onderzoek met een beperkt aantal vrijwilligers (24 tot 36) wel voldoende is om aan te tonen dat het generieke geneesmiddel even effectief en veilig is als het spécialité, en is vanuit dat perspectief voor te stellen. Toch is het aantal vrijwilligers voldoende. Dit aantal vrijwilligers van een bioequivalentieonderzoek wordt bepaald door een zogenaamde power analyse. Vooraf wordt op basis van de bekende variatie in blootstelling van het werkzame bestanddeel voor de spécialité een berekening gemaakt hoeveel vrijwilligers er nodig zijn om gelijke blootstelling met grote betrouwbaarheid aan te kunnen tonen. De uitkomst van dit bioequivalentieonderzoek is dus betrouwbaar en voorspellend voor de actuele klinische praktijk. Aanvullende vergelijkend farmacodynamisch onderzoek om extra vertrouwen te krijgen in een generiek zijn niet zinvol. De gevoeligheid van een farmacodynamisch onderzoek om verschillen aan te tonen is vrijwel altijd minder dan die van een vergelijkend farmacokinetisch onderzoek, zoals ook is gebleken bij eerder genoemde inhalatieproducten. Op basis van de betrouwbare en gevoelige vergelijkende farmacokinetiek is een gelijke blootstelling, en dus een gelijke effectiviteit en veiligheid van de spécialité en generiek gewaarborgd.

Overigens is het zo dat bioequivalentieonderzoek niet uniek is voor generieken. Ook in het klinisch ontwikkelingsplan voor een spécialité nemen bioequivalentieonderzoeken een belangrijke plaats in. In veel gevallen wordt een deel van het klinisch onderzoeksprogramma uitgevoerd met een formulering die niet identiek is aan de uiteindelijke commerciële formulering. Om nu bijvoorbeeld de uitkomsten van het pivotaal fase-III-onderzoek, behaald met de klinische formulering, te vertalen naar de uiteindelijke commerciële formulering worden de klinische batch en commerciële batch vergeleken in een bioequivalentieonderzoek.

De opzet van zo'n spécialité-bioequivalentieonderzoek met betrekking tot het type en aantal vrijwilligers en de gehanteerde betrouwbaarheidsintervallen is gelijk aan die voor een generiek (zie bijvoorbeeld Oostendorp *et al*, 2009). Op basis van de uitkomst van dit onderzoek wordt uiteindelijk bepaald dat de klinische uitkomsten behaald met de klinische batch ook geldig zijn voor de commerciële batch, een principe dat gelijk is aan die met een generiek.

Verschillende zoutvormen

Van een aantal geneesmiddelen zijn verschillende zoutvormen op de markt. Zo zijn van amlodipine, waar het merkgeneesmiddel Norvasc® amlodipinebesilaat bevat, generica op de markt met amlodipine als besilaat-, mesilaat- en maleaatzout. Een ander voorbeeld is metoprolol, waar het merkgeneesmiddel Selokeen ZOC® metoprololsuccinaat bevat, terwijl een aantal generieke metoprolol-formuleringen met gereguleerde afgifte het tartraatzout bevatten. Hoewel er discussies zijn over mogelijke verschillen in oplosbaarheid zijn al deze formuleringen bewezen bioequivalent onder alle relevante condities. Daarom zijn deze verschillende zoutvormen therapeutisch equivalent en zodoende volledig uitwisselbaar. De zouten dissociëren in oplossing, waarbij in alle gevallen een identiek actief bestanddeel overblijft, dus in bovengenoemde voorbeelden amlodipine of metoprolol. Mochten de zouten onverhoopt effect hebben op bijvoorbeeld de dissolutie en zodoende de absorptie beïnvloeden, dan zal dit in een bioequivalentieonderzoek naar voren komen. Wanneer hierdoor de 90%-betrouwbaarheidsintervallen niet voldoen aan de gestelde eisen is registratie als generiek geneesmiddel niet mogelijk. Uiteraard wordt bij de dosering rekening gehouden met de zoutvorm; zo staat 23,75 gram metoprololsuccinaat gelijk aan 25 gram metoprololtartraat.

Kwaliteit productieplaats of onderzoekscentrum

Bioequivalentieonderzoeken worden uitgevoerd in overeenstemming met de eisen die gesteld worden in Good Laboratory Practice (GLP) en Good Clinical Practice (GCP) richtlijnen. Tegenwoordig vinden steeds meer bioequivalentieonderzoeken om commerciële redenen plaats in onderzoekscentra buiten de EU. Soms worden vraagtekens gezet bij de kwaliteit van deze centra, bijvoorbeeld die in zogenaamde 'lage lonen'-landen. De kwaliteitseisen die de EU stelt aan deze uitvoerende centra zijn echter dezelfde als de eisen die aan Europese centra worden gesteld.

Inspectiediensten van de verschillende Europese landen controleren deze onderzoekscentra binnen en buiten Europa regelmatig. Bovendien geldt voor generieke geneesmiddelen dat bioequivalentie met een in Nederland of de EU geregistreerd merkgeneesmiddel moet zijn aangetoond voordat het CBG tot registratie overgaat.

Verder kan het generiek ook worden geproduceerd op productielocaties buiten de EU, net als de *spécialité*. Ook in dit geval geldt dat de vigerende Good Manufacturing Practice (GMP) richtlijnen in de EU op deze productiecentra van toepassing zijn. Ook de productieplaatsen buiten de EU worden op dezelfde wijze geïnspecteerd als de productieplaatsen erbinnen; dit geldt zowel voor generieken als voor *spécialités*. Al met al is de kwaliteit van geïmporteerde geneesmiddelen dus vergelijkbaar met die van binnen de EU geproduceerde geneesmiddelen.

Naam, kleur en vorm

Een relevant gegeven voor acceptatie van generieke uitwisseling door de patiënt is de naam, kleur en vorm van het generieke geneesmiddel (Barsky *et al*, 2002; de Crean *et al*, 1996). Herkenning door de kleur en vorm is een belangrijke visuele controle van de patiënt bij het innemen van zijn/haar medicatie. Daarom is een andere vorm en kleur van de generieke ten opzichte van de *spécialité* een punt van zorg, zeker wanneer een patiënt meerdere geneesmiddelen per dag inneemt. Verder herkent de patiënt het geneesmiddel aan de merknaam van de *spécialité*. Het belang van kleur en vorm voor acceptatie door de patiënt wordt geïllustreerd door de casus van de Losec[®]-*spécialité*: kort na de introductie van de nieuwe Losec[®] MUPS-tabletten als vervanging voor de oorspronkelijke Losec[®]-capsule in 1998 ontving Lareb veel klachten over verschillen in effectiviteit (de Graaf *et al*, 2003). Beide *spécialités* kwamen in dit geval van dezelfde producent. Losec[®] MUPS is geregistreerd nadat zowel bioequivalentieonderzoeken als farmacodynamisch onderzoek equivalentie hadden aangetoond met de originele Losec[®]. Verschillen in effectiviteit en veiligheid zijn op farmacologische gronden dus niet aannemelijk, en is waarschijnlijk ook niet de reden van deze meldingen. Dit voorbeeld illustreert dat vorm en kleur kritisch kunnen zijn voor de perceptie dat er een verschil is. Wanneer dit effect optreedt bij bioequivalente *spécialités*, zal dit effect zonder twijfel ook relevant zijn voor generieke geneesmiddelen. Verschillen in vorm en kleur kunnen twijfels over de betrouwbaarheid van generieke middelen door arts en patiënt beïnvloeden en beïnvloeden de acceptatie mogelijk negatief. Wanneer

patiënten bovendien generieke middelen van verschillende herkomst na elkaar krijgen verstrekt, zij het door een ander inkoopbeleid of een niet-continue levering, kunnen deze twijfels nog worden versterkt. Dit kan nadelige effecten hebben op de therapietrouw. Dit aspect verdient zeker de aandacht van de afleverende apotheker, die zorgen kan wegnemen door expliciet deze verschillen te benoemen en uit te leggen waarom deze verschillen niet van belang zijn voor de werking van het generieke geneesmiddel. Apothekers spelen hier een belangrijke rol als onafhankelijk voorlichter aan de patiënten.

Meld klachten over generieken aan Lareb

Bij Lareb kan men naast het melden van bijwerkingen ook terecht voor het melden van niet-werkzaamheid of slechte uitwisselbaarheid van een generiek geneesmiddel. Bij het ter perse gaan van dit boek was er nog geen speciale pagina om slechte uitwisselbaarheid van generica te melden. Deze meldingen kunnen tijdelijk op de bijwerkingenpagina worden aangemeld.

Niet-werkzaamheid

Incidenten kunnen niet worden uitgesloten. Vaak wordt een patroon in incidenten pas duidelijk als meerdere meldingen worden gecombineerd, en de enige manier om in zo'n geval adequaat te kunnen reageren is wanneer deze bevindingen ook daadwerkelijk centraal worden gerapporteerd aan Lareb. Het is in de praktijk niet altijd duidelijk waar verdenkingen van niet-werkzaamheid van een generiek geneesmiddel kunnen worden gemeld. Bij Lareb kan men naast het melden van bijwerkingen ook terecht voor het melden van niet-werkzaamheid van geneesmiddelen. Het rapporteren van onverwachte en ongewenste gebeurtenissen is een cruciale stap om het gebruik van generieken nog veiliger te maken en verder te optimaliseren.

Omzetten in de praktijk

Generiek-generiek uitwisseling

Het CBG registreert een geneesmiddel wanneer bioequivalentie met het spécialité is aangetoond. Wanneer de 90%-betrouwbaarheidsintervallen van de AUC en C_{\max} binnen het 0.80-1.25 interval liggen, wordt ervan uitgegaan dat er geen

klinisch relevante verschillen in blootstelling zullen optreden bij de overstap van het spécialité op het betreffende generiek. In de praktijk zetten apothekers en zorgverleners patiënten niet alleen om van spécialité op generiek, maar ook van het ene generiek op het andere. Formeel is deze generiek-generiekuitwisseling niet bestudeerd. In theorie is het mogelijk dat het 90%-betrouwbaarheidsinterval tussen twee generieken gaat afwijken van het 0.80-1.25 criterium, het zogenaamde 'drifting' probleem. Dit vertaalt zich mogelijk in een klinisch relevant verschil in blootstelling bij zo'n generiek-generiek substitutie (Anderson en Hauck, 1996). Sinds kort onderzoekt het CBG dit fenomeen. Hiervoor zijn de 90%-betrouwbaarheidsintervallen uit het registratiedossier van een aantal generieken, met name topiramaat en gabapentin, met elkaar vergeleken. In totaal heeft het CBG negen bioequivalentieonderzoeken voor topiramaat beoordeeld. In deze onderzoeken is de gemiddelde ratio 1.01 ± 0.014 voor de AUC en 1.00 ± 0.043 voor de C_{\max} . Voor gabapentin 800 mg (3 verschillende bioequivalentieonderzoeken) was dit 0.99 ± 0.018 voor de AUC en 0.99 ± 0.025 voor de C_{\max} . Op basis van de 90% betrouwbaarheidsintervallen in deze ons bekende onderzoeken is berekend wat het 90%-betrouwbaarheidsinterval zou zijn wanneer deze generieken onderling met elkaar worden uitgewisseld. Voorlopige resultaten tonen aan dat in vrijwel alle gevallen deze generiek-generiek 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor de AUC en C_{\max} voldoen aan de 0.80-1.25 eis (persoonlijke communicatie). Op basis van deze voorlopige resultaten worden er, in ieder geval voor topiramaat en gabapentin, geen grote problemen verwacht bij de omzetting van de ene generiek op de andere.

Verskillende spécialités

Van een aantal geneesmiddelen zijn verschillende spécialités op de markt. Voorbeelden hiervan zijn mesalazine (Pentasa, Salofalk en Asacol) en levothyroxine (Euthyrox, Thyrax en Eltroxin). Deze spécialités zijn allemaal op eigen merites beoordeeld, met eigen onderzoeken. Afhankelijk van de overlegde onderzoeken kunnen zelfs de indicaties verschillen. Zo is Pentasa geregistreerd voor *lichte en matige vormen van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan*, Salofalk voor *lichte tot matige colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan, en de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan*, voor zover de ziekte zich beperkt tot het colon, en Asacol voor *lichte tot matige colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter*

voorkoming van recidieven. Deze spécialités zijn onderling niet vergeleken en kunnen in de praktijk dus ook niet uitgewisseld worden. Verder levert deze situatie een probleem op bij de ontwikkeling van generieken, omdat dit in principe maar met één spécialité wordt vergeleken. Om aan dit probleem het hoofd te bieden is in de productinformatie (SPC) van generieken van mesalazine en levothyroxine een zinsnede opgenomen waarin wordt gewaarschuwd dat individuele preparaten niet op voorhand uitwisselbaar zijn, en dat generiek uitwisseling van deze middelen dus niet wordt ondersteund door het CBG. Dit soort situaties behoren echter tot de uitzonderingen.

Generieke uitwisseling versus therapeutische substitutie

Een complicerende factor in de acceptatie van generieken is de verwarring die soms ontstaat omdat generieke en therapeutische substitutie als hetzelfde wordt gezien (Maliepaard en Lekkerkerker, 2006). Het is belangrijk om de verschillen tussen deze twee vormen van substitutie helder voor ogen te hebben: generieke uitwisseling betekent het vervangen van een spécialité door een formulering met een identiek actief bestanddeel dat bewezen gelijke blootstelling heeft. Bij therapeutische substitutie wordt de spécialité vervangen door een formulering met een niet-identiek actief bestanddeel uit dezelfde therapeutische klasse, bijvoorbeeld omeprazol door pantoprazol. Over deze vorm van substitutie kan het CBG geen oordeel geven omdat slechts zelden vergelijkend klinisch onderzoek is uitgevoerd. Echter, aangezien de farmacokinetiek en farmacodynamie, en dus de benefit-riskverhouding van deze middelen anders is, is een overstap op grond van therapeutische equivalentie niet op voorhand zonder probleem.

Conclusie

Het CBG staat voor een veilige en effectieve generieke uitwisseling. Registratie van generieken gebeurt op basis van strikte Europese richtlijnen (Note for Guidance 1996, 1998, 2001, Questions & Answers, 2006). Wanneer de kwaliteit en blootstelling van de spécialité en generiek gelijk zijn is de positieve benefit-risk voor de spécialité ook van toepassing op het generiek. Wanneer in uitzonderlijke gevallen uitwisseling volgens het CBG niet mogelijk is, staat dit vermeld in de productinformatie van het betreffende generiek. Een soepele generieke uitwisseling vraagt om onderkenning van de zorgen die leven onder voorschrijvers

en patiënten. Heldere en open communicatie tussen voorschrijver, apotheker, patiënten en patiëntenorganisaties op basis van een gedegen kennis van de achtergrond van generieken is essentieel voor een optimale generieke uitwisseling.

Referenties

Anderson S en Hauck WW. The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. *Intl J Clin Pharm Therap* 1996; 34: 369-374.

Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP en Borus JF. Nonspecific medication side effects and the Nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287: 622-627.

Boersma C, van den Berg PB, Klok RM, de Jong-van den Berg LTW en Postma MJ. Gebruikseffecten rond het aflopen van de patenten op omeprazol en simvastatine. Wel generieke substitutie, geen resubstitutie. *Pharm Weekbl* 2004; 139: 1639-1642.

Crawford P, Feely M, Guberman A en Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-76.

de Craen AJ, Roos PJ, Leonard d, V en Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ* 1996; 313: 1624-1626.

de Graaf L, Fabius MA, Diemont WL en Puijtenbroek EP. The Weber-curve pitfall. Effects of a forced introduction on reporting rates and reported adverse event profiles. *Pharmacy World Sci* 2003; 25: 260-263.

Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1). London: EMEA; 22 January 2009

Heany DC en Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007; 6: 465-468.

Herings R, van den Boogaard C en Erkens J. Overzetten naar generieke middelen minder kosteneffectief dan gedacht. Inzicht ontbreekt in gevolgen substitutie. *Pharm Weekbl* 2006; 141: 270-271.

Klok RM, Boersma C, Oosterhuis I, Visser ST, de Jong-van den Berg LT en Postma MJ. Switch patterns before and after patent expiry of omeprazole: a case study in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1595-1600.

Loffeld, RJLF. Substitutie proton remmers: goedkoop is duurkoop. Generiek omeprazol vaak inferieur aan specialité. *Pharm Weekbl* 2004; 139: 1634-1637.

Maliepaard M en Lekkerkerker F. Een Babylonische spraakverwarring. CBG over het verschil tussen generieke uitwisseling en generieke substitutie. *Pharm Weekbl* 2006; 141: 516-517.

Note for guidance on Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents (CPMP/EWP/239/95). London: EMEA; juni 1996 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/023995en.pdf>

Note for Guidance on the investigation on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation). CPMP/EWP/280/96. London: EMEA; 28 juli 1999. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/028096en.pdf>

Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. London: EMEA; 26 juli 2001. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>

Olling M, Lekkerkerker JFF en Graeff PA. Generiek is nagenoeg identiek. *Medisch Contact* 2002; 57: 1411-1413.

Oostendorp RL, Loftiss J, Goel, S, Smith ,DA, Dar MM, Witteveen PO, Cohen RB, Lewis LD, Kurian S, Patnaik A, Rosing H, Beijnen JH, Voest EE en Burris H. Bioequivalence study of a new oral topotecan formulation, relative to the current topotecan formulation, in patients with advanced solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 195-206.

Pronk E. Generiek is niet identiek, kleine verschillen met grote gevolgen. *Medisch Contact* 2001; 56: 1228-1230.

Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline (EMEA/CHMP/EWP/40326/2006), 27 July 2006. London: EMEA; 27 juli 2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/4032606en.pdf>

Tamassian R en van der Zee PH. Generiek omeprazol heeft een andere afgifte dan specialité. *Pharm Weekbl* 2005: 140: 877-878.

PROF. DR HW FRIJLINK



Erik Frijlink (1960) studeerde farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen, waar hij in 1990 promoveerde op het proefschrift getiteld “Biopharmaceutical aspects of cyclodextrins”. Hierna volgde een periode van anderhalf jaar waarin hij als apotheker werkzaam was in het Martini ziekenhuis te Groningen. Van 1992 tot 1997 was hij werkzaam op de afdeling Farmaceutische Ontwikkeling van Solvay Pharmaceuticals. Sinds 1998 is Frijlink hoogleraar

Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Zijn belangrijkste onderzoeksinteresses zijn: technologische en biofarmaceutische aspecten van geneesmiddelen voor pulmonale toediening en vaste orale toedieningsvormen, daarnaast bestaat interesse in de stabilisatie en toediening van biofarmaceutica.

Frijlink is (co-)auteur van meer dan 100 peer-reviewed artikelen en wordt hij als uitvinder genoemd op 13 patenten.

MAKEN EN BREKEN: principes en toepassing van orale toedieningsvormen met een gecontroleerde afgifte

HW Frijlink

Inleiding

Al rond 1940 werd melding gemaakt in een patent van de mogelijkheden om met behulp van gecontroleerde afgifte van geneesmiddelen tot een verbeterde farmacotherapie te komen (Lipowski, 1938, 1942). Sindsdien zijn er vele technologieën ontwikkeld die op de één of andere manier de afgifte van het geneesmiddel uit de toedieningsvorm reguleren, om daarmee de absorptie van het farmacon te beïnvloeden. De afgifte van farmacon kan op een veelheid aan manieren gereguleerd worden. Voorbeelden zijn: het vertragen van de afgifte, het uitstellen van de afgifte of het lokaal laten plaatsvinden van de afgifte. In principe zal het gekozen afgifteprofiel bepaald worden door de therapeutische doelstelling die men met het bewuste middel heeft. Zo zal een verlaging van de doseringsfrequentie vooral vragen om een vertraagde afgifte, terwijl het vergroten van de biologische beschikbaarheid van een geneesmiddel, dat slechts in een beperkt deel van de darm wordt opgenomen, vooral vraagt om een gerichte afgifte (*targeting*) of muco-adhesie in een specifiek deel van de darm.

Het aantal doelstellingen wat men met de gecontroleerde afgifte na orale toediening tracht te bereiken, is beperkt. Vertraagde-afgiftepreparaten worden gebruikt om de frequentie van toediening te verlagen, wat tot een verhoogde therapietrouw moet leiden, of tot vermindering van bijwerkingen veroorzaakt door te hoge bloedspiegels. Lokale ('targeted') of uitgestelde afgifte in de darm heeft veelal tot doel de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen te verhogen of de therapeutische effectiviteit van lokaal werkende middelen te verhogen. In een beperkt aantal gevallen zal de uitgestelde afgifte tot doel hebben het tijdstip waarop het therapeutisch effect plaatsvindt te optimaliseren. In deze bijdrage zal een overzicht worden gegeven van de verschillende technologieën die er bestaan om de afgifte na orale toediening te reguleren en zullen de praktische consequenties van de toepassing van de verschillende technologieën worden behandeld.

Het gewenste afgifteprofiel

Het afgifteprofiel dat voor een specifieke toepassing gewenst is, wordt zoals hierboven reeds beschreven in belangrijke mate bepaald door de therapeutische doelstelling. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de verschillende doelstellingen en het daartoe geschikte afgifteprofiel.

De tabel laat in algemene termen zien welk doel met welk afgifteprofiel bereikt kan worden. Toch is het niet zo dat per definitie alle technologieën die een bepaald afgifteprofiel geven, geschikt zijn voor alle farmaca waarmee men een bepaalde therapeutische doelstelling probeert te bereiken. Zo bleek de toepassing van een systeem gebaseerd op een osmotische werking (Indosmos[®], Osmosin[®]), voor vertraagde afgifte van indomethacine, soms ernstige (dodelijke) bijwerkingen te veroorzaken (zie later). Men mag ook niet uit het oog verliezen dat de keuze voor een bepaald afgifteprofiel in veel gevallen meer gevolgen heeft dan alleen maar het beoogde doel. Zo zal het richten van de afgifte op lagere delen van het darmkanaal automatisch een uitstel van de afgifte betekenen, terwijl uitgestelde afgifte met behulp van een maagsapresistente coating veelal tot een targeting naar het duodenum zal leiden.

Tabel 1. Verband tussen de therapeutische doelstelling en het gewenste afgifteprofiel

doelstelling:	afgifteprofiel:
<ul style="list-style-type: none">• verlaging van de toedieningsfrequentie:<ul style="list-style-type: none">- verbeterde therapietrouwbijv. bètablokkers zoals metoprolol, oxprenolol, of pindolol• afvlakken van de pieken en dalen in de bloedconcentratie:<ul style="list-style-type: none">- minder bijwerkingen- minder therapieloze periodenbijv. anti-epileptica zoals carbamazepine• bescherming van het maagdarmkanaal tegen irriterende stoffen:<ul style="list-style-type: none">bijv. valproïnezuur	vertraagde afgifte
<ul style="list-style-type: none">• beschermen van het geneesmiddel tegen het milieu in het maagdarmkanaal:<ul style="list-style-type: none">bijv. protonpompremmers• bescherming van het maagdarmkanaal tegen irriterende stoffen:<ul style="list-style-type: none">bijv. valproïnezuur	uitgestelde afgifte
<ul style="list-style-type: none">• maximaliseren van een lokaal effect in het maagdarmkanaal<ul style="list-style-type: none">bijv. mesalazine• maximaliseren van de biologische beschikbaarheid door afgifte in het absorberende deel van het maagdarmkanaal:<ul style="list-style-type: none">bijv. levodopa/benserazide, gabapentine	gerichte afgifte

Middelen met vertraagde afgifte

Vertraagde-afgiftepreparaten zijn zonder meer de meest toegepast vormen van gecontroleerde afgifte. Sinds de jaren 50 van de vorige eeuw is de markt letterlijk overspoeld met vertraagde-afgifteproducten. Dat suggereert dat het bijna voor ieder farmacon interessant zou zijn een toedieningsvorm met vertraagde afgifte te maken. Het tegendeel is echter het geval: slechts een beperkt aantal geneesmiddelen heeft farmacokinetische en/of farmacodynamische eigenschappen die bij verwerking in een preparaat met vertraagde afgifte ook daadwerkelijk tot relevante voordelen kan leiden. In tabel 2 worden de belangrijkste voorwaarden genoemd waaraan een geneesmiddel in principe moet voldoen om geschikt te zijn voor vertraagde afgifte. Alleen voor geneesmiddelen met genoemde eigenschappen kunnen potentiële voordelen gerealiseerd worden zoals een verbeterde therapietrouw en een verhoogde veiligheid.

Een specifieke toepassing van preparaten met vertraagde afgifte is het afstemmen van de afgifte op de incidentie in het dagritme (circadiaans ritme) van een specifieke aandoening. Een voorbeeld daarvan is de Verelan[®]-capsule die verapamil bevat met gereguleerde afgifte. Wanneer dit preparaat wordt ingenomen voor het slapen gaan, zal de bloedspiegel van verapamil parallel verlopen met de circadiane variatie in de bloeddruk en de daaraan gekoppelde incidentie van myocardinfarct. In de ochtend wanneer de bloeddruk het hoogst is zal ook de bloedspiegel van verapamil het hoogst zijn (Prisant, 2001).

Tabel 2. Eigenschappen die een geneesmiddel moet hebben om geschikt te zijn om verwerkt te worden in een vertraagde-afgiftepreparaat.

-
- het therapeutisch effect moet gewenst zijn gedurende lagere tijd;
 - de eliminatie is zodanig snel dat er meer dan eenmaal daags gedoseerd moet worden ($t_{1/2} < 12$ uur);
 - er zijn bijwerkingen die gerelateerd zijn aan hoge piekspiegels na absorptie;
 - absorptie van het geneesmiddel kan over het gehele maagdarmkanaal plaatsvinden;
 - het geneesmiddel geeft geen irritatie in het gehele maagdarmkanaal;
 - het first-pass-metabolisme neemt niet toe bij vertraagde absorptie;
 - dose-dumping geeft geen onaanvaardbaar gezondheidsrisico;
 - de dosis is zodanig laag dat er een preparaat van acceptabele grootte gemaakt kan worden (< 800 mg).
-

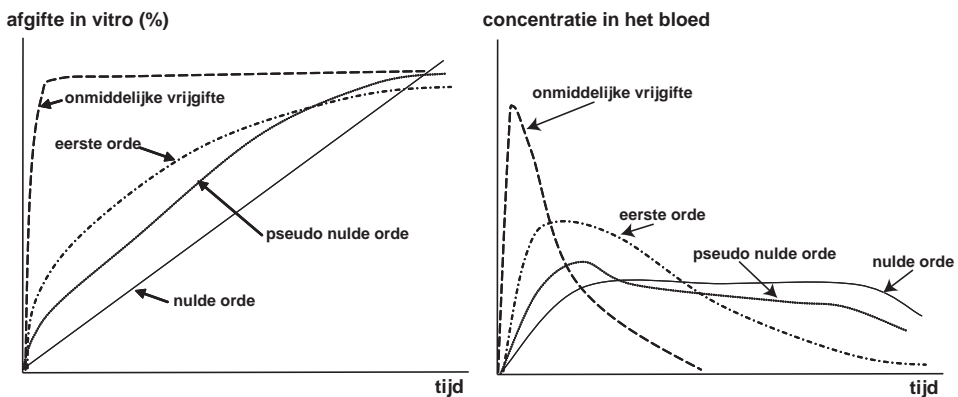
Vertraging van de afgifte kan op verschillende wijzen verkregen worden. Daarbij kan onderscheid worden gemaakt tussen vertraging van de afgifte door het vertragen van de diffusie (met behulp van matrix- of coatingssystemen), door

erosie of door mechanische sturing (osmotische en mechanische systemen). Een uitgebreide beschrijving van de verschillende vormen van het massatransport welke optreden in verschillende vormen van afgiftevertraging kan gevonden worden in bijgaande referentie (Wesselingh en Frijlink, 2008).

Op basis van de toegepaste technologie kunnen de producten met een vertraagde afgifte worden ingedeeld in verschillende categorieën:

- multi-unit producten met achtereenvolgende afgifte;
- matrixsystemen;
- reservoir (of omhulde) systemen;
- osmotische systemen;
- systemen gebaseerd op ionenwisselaars.

Een aantal van de hierboven genoemde technologieën geeft in veel gevallen niet het gewenste afgifteprofiel. Daarom worden er regelmatig varianten en combinaties van de technologieën gebruikt. Afgifteprofielen van preparaten met vertraagde afgifte kunnen sterk verschillen afhankelijk van de gekozen technologie. Veel voorkomende profielen worden getoond in figuur 1. Veelal wordt het nulde-orde-afgifteprofiel (de afgiftesnelheid blijft gedurende de gehele afgifte gelijk, dit wil zeggen onafhankelijk van de tijd) als het meest gewenste profiel gezien omdat hiermee de meest vlakke bloedspiegel verkregen kan worden. In de praktijk resulteren veel van de gebruikte vertragingstechnologieën echter in een eerste orde of pseudo-nulde-orde-afgifteprofiel. Technologische aanpassingen of varianten op de toegepaste technologie moeten dan de afgiftecurve weer afvlakken.



Figuur 1. Schematische weergave van afgifteprofielen in vitro (links), en daaruit resulterende bloedspiegels in vivo (rechts).

De vraag is echter of voor alle middelen een nulde-orde-afgifte gewenst of noodzakelijk is. Het antwoord op deze vraag wordt bepaald door de therapeutische breedte ('therapeutic window') van een farmacon. Het verschil tussen de minimaal effectieve bloedconcentratie (MEC) en de maximaal tolereerbare concentratie (MTC) bepaalt of een afgifteprofiel en de daaruit resulterende plasmaconcentraties acceptabel zijn of niet. In die gevallen waarin de therapeutische breedte groot is zal ook met een pseudo-nulde-orde- of een eerste-orde-afgifteprofiel de bloedconcentratie adequaat binnen de gewenste grenzen gehouden kunnen worden. Het voordeel van de laatste twee afgifteprofielen is dat de initieel hogere afgiftesnelheid er in resulteert dat een bolusdosis niet gegeven hoeft te worden om kort na toediening boven de MEC te komen en een therapeutisch effect te krijgen. In het geval van een nulde orde afgifte kan het soms nodig zijn om initieel een bolusdosering (bijvoorbeeld een tablet met onmiddellijke afgifte) toe te dienen om snel een therapeutisch effect te krijgen.

Multi-unit-producten met een achtereenvolgende afgifte

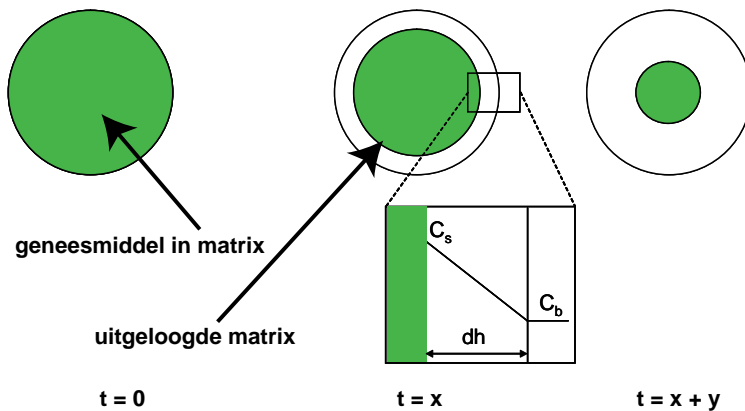
Dit soort producten zijn de oudste vertraagde-afgifte-producten. Door bijvoorbeeld simpelweg een viertal kleine tabletten, met ieder een kwart van de dosis, omhuld met een afgiftevertragend polymeer dat in verschillende dikten is aangebracht, in één capsule te verwerken wordt op een eenvoudige wijze de afgifte over een bepaalde tijdsperiode gespreid. Een aantal moderne pellet-systemen werkt ook volgens dit principe. De omhulling van de pellets varieert in dikte, hetgeen resulteert in een vertraging in de afgifte die voor iedere pellet weer anders zal zijn. De afgifte kan plaatsvinden door diffusie, erosie of burst. Het afgifteprofiel wat met dit type systemen verkregen wordt is vaak S-vormig. Kort na het begin van de afgifte zal slechts een klein aantal pellets het geneesmiddel afgeven, terwijl aan het einde van de afgifte het aantal pellets wat het geneesmiddel afgeeft ook klein zal zijn.

Voor producten waarbij de afgifte (bijvoorbeeld door pH-invloeden) of absorptie (in verband met het bestaan van een absorptiewindow, zie later) van het geneesmiddel in hoge mate afhankelijk is van de locatie in het maagdarmkanaal, bestaat een voorkeur voor multi-unit-producten boven single-unit-producten. De reden hiervoor is dat voor multi-unit-producten de effecten van variaties in de gastro-intestinale verblijftijd (bijvoorbeeld als gevolg van de aanwezigheid

van voedsel) kleiner zullen zijn. De pellets zullen altijd een zekere variatie in de verblijfstijd vertonen en daarmee deels de effecten van variaties in transportsnelheid compenseren.

Matrixsystemen

In monolithische matrixsystemen is het geneesmiddel verdeeld over een hydrofiele of lipofiele polymeer, welke niet of slechts zeer langzaam in waterige milieus oplost. Voorbeelden van gebruikte polymeren zijn vetten, wassen, polyacrylaten, celluloseacetaat, polyvinylacetaat, of ethylcellulose, allen polymeren die niet of slecht wateroplosbaar zijn. Afgifte vindt plaats doordat vloeistof via poriën (of poriën ontstaan door het oplossen van het geneesmiddel) naar binnen diffundeert, daar het geneesmiddel oplost, dat vervolgens uit de matrix kan diffunderen. In figuur 2 is het afgifteproces uit een matrixtablet weergegeven.



Figuur 2. Principe van afgifte uit een matrix systeem weergegeven op verschillende momenten van de afgifte. In de uitvergroting worden de geneesmiddelconcentraties in de afgiftevloeistof schematisch gepresenteerd.

Duidelijk is dat na verloop van tijd de weg waarover het geneesmiddel uit de matrix diffundeert (het afgifteproces) steeds langer wordt. De drijvende kracht, het concentratieverschil tussen het waterfront (penetratiediepte) en de concentratie in de bulkoplossing blijft echter vrijwel gelijk. De resultante zal dus zijn dat de afgiftesnelheid in de loop van de tijd zal afnemen. Op basis van de wet van Fick kan afgeleid worden dat de afgiftesnelheid beschreven kan worden met de volgende formule:

$$Q = \sqrt{D \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} \cdot C_s \cdot t \cdot (2C_d - \varepsilon \cdot C_s)}$$

In deze formule is:

Q de hoeveelheid geneesmiddel die per oppervlakte-eenheid op tijdstip t is afgegeven

D de diffusiecoëfficiënt

e de porositeit

t de tortuositeit

C_d het geneesmiddelgehalte in de matrix

C_s de oplosbaarheid van het geneesmiddel in het oplosmedium.

Omdat de formule met uitzondering van de tijd alleen maar constanten bevat, ontstaat er een afgifteprofiel dat een lineair verband tussen de vierkantswortel van de tijd en de afgifte laat zien (eerste-orde-afgifte).

Wanneer de oplosbaarheid van het geneesmiddel in het afgiftemedium zeer hoog is, dan zal aan het waterfront niet direct de verzadigingsconcentratie heersen, maar een lagere concentratie, die bepaald wordt door de belading van de matrix. Een uitgebreide beschrijving en afleiding van de gepresenteerde formules kan gevonden worden in de referentielijst (Grass en Robinson, 1990).

Veelal wordt het afgifteprofiel van de monolithische matrix als onvoldoende lineair beschouwd om in de praktijk toegepast te worden. Daarom is er een reeks aan verschillende systemen ontwikkeld op basis van de monolithische matrix, die het afgifteprofiel meer lineair maken. Voorbeelden daarvan zijn systemen waarbij de beladingsgraad van het geneesmiddel naar het midden van het systeem toeneemt (van Bommel, 1990), of systemen waarbij de porositeit in de loop van de tijd toeneemt (de Haan en Lerk, 1986, Steendam *et al*, 2000, van Veen *et al*, 2005). Bij deze systemen wordt de toegenomen lengte van de diffusie gecompenseerd door respectievelijk een toegenomen drijvende kracht, of een vergroot afgifte-oppervlak. Een meer lineaire afgifte kan ook verkregen worden door het combineren van het matrixprincipe met een afgifte vertragende (eroderende) coating.

Een geheel andere manier om de afgifte vanuit matrixsystemen een meer lineair karakter te geven is de toepassing van de zogenaamde zwelbare hydrofiele matrixtabletten. Deze systemen zijn gebaseerd op polymeren die onder invloed van water zwellen en naar verloop van tijd ook erosie zullen vertonen. Voorbeelden

van dit type polymeren zijn: cellulosederivaten (natriumcarboxymethylcellulose (Na-CMC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) of hydroxyethylcellulose (HEC)), tragacanth, guar gom, polyethyleenoxide, polyvinylalcohol, dextranen of carbomeer.

Wanneer tabletten waarin dit soort polymeren verwerkt is, in contact komen met water, dan zal het polymeer zwellen en een gellaag om de tablet heen vormen.

Deze gellaag zal de verdere penetratie van water in de tablet remmen, maar ook de diffusie van het opgeloste geneesmiddel uit de tablet wordt vertraagd.

De verhouding tussen de snelheid van de waterpenetratie in de tablet en de diffusiesnelheid van het geneesmiddel door de gellaag, bepaald welk van de twee mechanismen snelheidsbepalend is.

Na verloop van tijd zal de gel aan de buitenkant van de tablet eroderen en ontstaat een evenwicht tussen enerzijds de penetratiesnelheid van het water de tablet in, en anderzijds de erosie van het polymeer aan de buitenkant. Door dit evenwicht zal de dikte van de gellaag die bepalend is voor snelheid van de afgifte gedurende een bepaalde periode constant zijn.

In figuur 3 wordt het afgifteprincipe van de hydrofiele zwelbare matrixtablet schematisch weergegeven. Initieel zal een deel van de dosis (10-20%) snel worden afgegeven ('burst') omdat het polymeer nog geen (volledige) gellaag gevormd heeft. Daarna ontstaat de fase waarin erosie en waterpenetratie in evenwicht zijn en de afgifte een min of meer lineair karakter krijgt. Na verloop van tijd zal de afgiftesnelheid afnemen omdat het oppervlak waarover de afgifte plaatsvindt kleiner wordt en uiteindelijk omdat de resterende gel wordt uitgeloozd.

De afgifte uit hydrofiele matrixtabletten wordt mathematisch vaak beschreven met de onderstaande formule:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

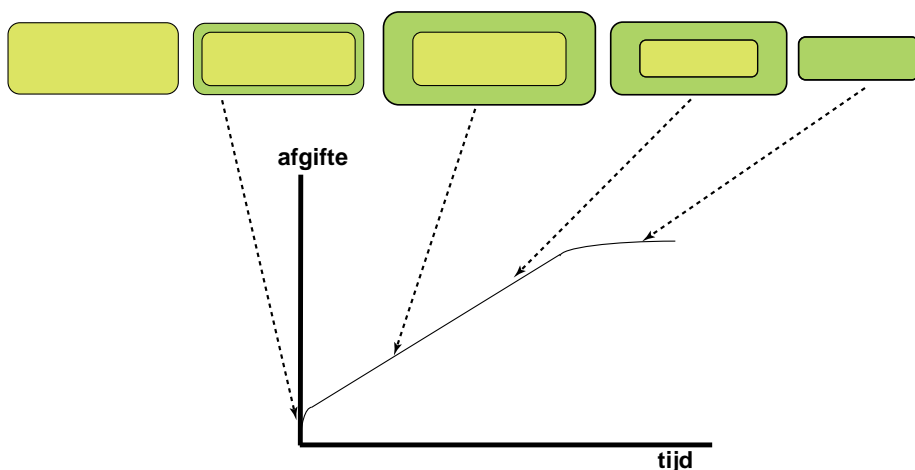
In deze formule is:

M_t de fractie afgegeven geneesmiddel op tijdstip t

M_∞ de totale hoeveelheid afgegeven geneesmiddel die door het systeem wordt afgegeven (in principe is dit dus 1.0)

K een constante die bepaald wordt door vorm en structuur van het product

n een constante die bepaald wordt door het afgiftetype.



Figuur 3. Schematische weergave van het afgifteprincipe van de hydrofiële zwelbare matrixtablet. De pijlen verbinden de verschillende fasen in het afgifteproces met de afgiftesnelheid gedurende dat proces.

Wanneer n een waarde rond de 0.5 heeft, is er sprake van afgifte die alleen wordt bepaald door de diffusie door de gellaag, terwijl waterpenetratie en erosie geen rol spelen. Wanneer deze laatste twee processen wel een rol gaan spelen, dan krijgt de afgifte een meer lineair karakter en zal n een waarde krijgen die dichterbij 1.0 ligt. Vaak wordt de waarde van n bepaald uit slechts een deel van de afgiftecurve, bijvoorbeeld op basis van de afgifte tussen 15% en 80%.

Er zijn verschillende technieken beschreven waarmee de initiële burst gereduceerd kan worden: het aanbrengen van een coating is daar een voorbeeld van. Het zogenaamde Geomatrix[®]-systeem is een systeem waarin de hydrofiële zwelbare tablet aan de boven- en onderkant voorzien is van een laag polymeer waarin geen geneesmiddel aanwezig is. Gedurende de eerste fase van de afgifte zal het geneesmiddel dan alleen vanuit de zijkanten afgegeven worden. Dit is een betrekkelijk gering oppervlak, waardoor de afgiftesnelheid klein zal zijn. Na verloop van tijd zal het onbeladen polymeer weg-eroderen en zal afgifte over het volledige tabletoppervlak plaatsvinden (Conte en Maggi, 1996). Het Geomatrix[®]-systeem wordt voor een aantal verschillende geneesmiddelen toegepast, voorbeelden zijn diltiazem en paroxetine (Prisant en Elliott, 2008; Norman en Oliver, 2004).

Een ander voorbeeld waarin de matrixtechnologie gecombineerd wordt met coatingstechnologie is de recent geregistreerde Lialda[®]-tablet. In dit

mesalazineproduct wordt de coating gebruikt om de afgifte te richten naar de lagere delen van het darmkanaal, waarna de matrix, die bestaat uit combinatie van een hydrofiele zwelbare matrix waarin lipofiele pellets zijn verwerkt, zorgt voor een vertraagde afgifte (Hu en Pepperkorn, 2008).

Reservoir- (of omhulde) systemen

Coatingen van niet-eroderende polymeren vertragen de diffusie van opgelost geneesmiddel vanuit een kern (pellet of tablet). Door nu om een tablet of pellet een dergelijke coating aan te brengen zal de afgifte worden vertraagd. Typische voorbeelden van de polymeren die men hiervoor gebruikt zijn: polymethacrylaatesters (Eudragit®), ethylcellulose (Aquacoat®) of polyvinylalcohol. Naast deze polymeren worden in de coating nog hulpstoffen verwerkt zoals weekmakers (diethylsebaaat, triacetine), porievormers (hydroxypropylmethylcellulose, suikers) en antikleefstoffen (talk).

Wanneer een omhulde kern in contact komt met waterige vloeistoffen dan zal de vloeistof door het coatingsmembraan in de kern diffunderen. In deze vloeistof kan het geneesmiddel dan oplossen om vervolgens door het coatingsmembraan te diffunderen (de feitelijke afgifte). De diffusie van de vloeistof en het opgeloste geneesmiddel kan plaatsvinden door het polymeer (wanneer er geen porievormers in de coating zijn verwerkt) of door de poriën in de coating. Deze verschillende afgifteprincipes worden schematisch gepresenteerd in figuur 4. Het diffusieproces door het polymeer zal in principe veel trager zijn dan het transport door poriën. Daarom zijn coatingen met porievormers in het algemeen veel dikker dan coatingen zonder porievormers. Uiteraard zal er ook diffusie door het coatingspolymeer optreden wanneer er poriën in een coating zitten, maar dit transport is zo veel trager dan het transport door de poriën, dat het geen wezenlijke bijdrage levert aan de afgifte. In principe genieten systemen met porievormers de voorkeur, omdat polymeren verouderen gedurende opslag, waardoor ze minder permeabel worden; dit resulteert in een vertraging van de afgifte. Wanneer de afgifte wordt bepaald door de poriën, treedt dit effect uiteraard niet op.

De afgiftesnelheid van de systemen kan worden gewijzigd door de dikte van de coating te variëren of de samenstelling te veranderen. Het toevoegen van lipofiele weekmakers aan de coating kan de afgifte sterk vertragen, terwijl het verhogen van

het gehalte aan porievormers de afgifte kan versnellen.

De afgiftesnelheid vanuit een omhuld systeem wordt bepaald door de diffusie van het geneesmiddel door het coatingsmembraan (dan wel door de polymeer, dan wel door de poriën). Dat betekent dat de afgiftesnelheid beschreven kan worden met de wet van Fick, die de transportsnelheid van diffusie onder invloed van een concentratieverschil beschrijft. De volgende formule kan dan worden afgeleid:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot K \cdot \Delta C}{d}$$

In deze formule is:

dM/dt de afgiftesnelheid

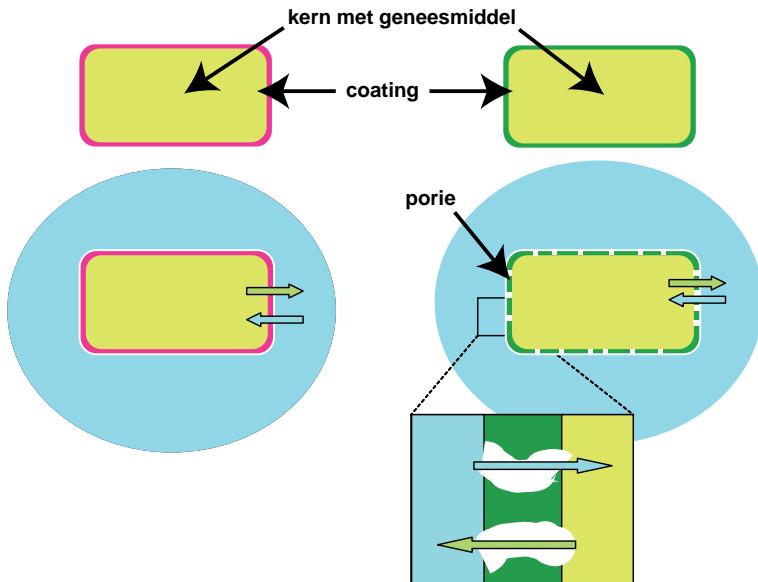
A het oppervlak waarover de afgifte plaatsvindt

D de diffusiecoëfficiënt

K de partiticoëfficiënt van het geneesmiddel tussen het coatingspolymeer en het oplosmedium; in geval van poriegestuurde afgifte is dit uiteraard 1

ΔC het concentratieverschil over de coating

d de dikte van de membraan.



Figuur 4. Schematische afbeelding van het afgiftemechanisme van omhulde systemen, nadat zij in contact met de afgiftevloeistof zijn gekomen. Links een coating zonder porievormer, rechts een coating met porievormer.

Uit de formule blijkt dat, gedurende de tijd dat er in de kern (het reservoir) een overmaat aan geneesmiddel aanwezig is en daar de verzadigingsconcentratie heerst, er een redelijk lineaire afgifte verwacht mag worden. Wanneer echter het farmacon volledig oplost (ofwel onmiddellijk, ofwel na verloop van tijd), treedt uitloging van het reservoir op en wordt het concentratieverschil (en daarmee de drijvende kracht voor het transport) kleiner. In dit geval zal er een eerste-orde-afgifteprofiel ontstaan.

Uiteraard geldt ook voor gecoatete vertraagde-afgiftesystemen dat er meerdere lagen coating, met verschillende eigenschappen, om een kern kunnen worden aangebracht. Bekend is de combinatie met een ondercoating van een afgiftevertragende polymeer, met een overcoating van een maagsapresistente polymeer.

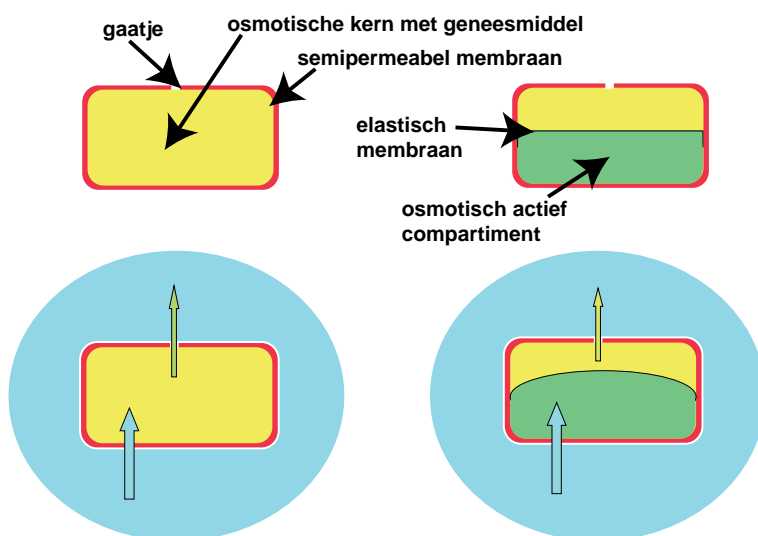
Osmotische systemen

Osmotische systemen zijn bekend sinds de jaren '70 (Theeuwes, 1975). Osmotische systemen zijn gebaseerd op de toepassing van zogenaamde semipermeabele membranen. Dit zijn (coatings-)membranen van bijvoorbeeld cellulose-acetaat die wel doorlaatbaar zijn voor water maar niet voor het geneesmiddel. Deze coating wordt aangebracht om een osmotisch actieve tablet kern. De kern kan osmotisch actief zijn doordat het farmacon snel oplost of doordat er een snel en goed oplopend zout (als drijfzout) aan de formulering is toegevoegd (bijvoorbeeld natriumchloride). In de coating is met behulp van een laser een klein gaatje geboord met een exact gedefinieerd oppervlak. Een schematische weergave van de twee verschillende systemen die gebruikt worden is gegeven in figuur 5.

Wanneer de tablet nu in contact komt met het oplosmedium, zal water door het membraan de kern in diffunderen en daar het geneesmiddel (of drijfzout) oplossen. Door de druk die wordt gegenereerd door de hoge osmotische waarde van het opgeloste geneesmiddel (of zout), wordt de vloeistof met daarin het geneesmiddel door het gaatje naar buiten gedreven. Door gedurende lange tijd een hoge osmotische waarde in de kern te handhaven, bijvoorbeeld door veel natriumchloride te verwerken in de formulering, zal gedurende lange tijd een lineair afgifteprofiel ontstaan (Chien 1992).

Een andere verschijningsvorm van de osmotische systemen scheidt het geneesmiddel van de osmotische componenten, door tussen het

geneesmiddelbevattende compartiment en het osmotisch actieve compartiment een elastisch membraan te plaatsen (figuur 5, rechts). Wanneer dit systeem in contact komt met vloeistof zal de vloeistof enerzijds het geneesmiddelcompartiment instromen om het geneesmiddel op te lossen (of te suspenderen), terwijl er een nog grotere vloeistofflux het osmotische compartiment in zal vloeien. Door deze laatste stroom zal dit compartiment uitzetten en zal door de osmotische druk op het membraan de geneesmiddelbevattende vloeistof uit de tablet worden gedreven. De osmotische systemen (onder andere bekend onder de merknaam Oros® of GITS) zijn met succes toegepast voor een reeks van farmaca, zoals bijvoorbeeld methylfenidaat, nifedipine, oxybutynine, metoprolol, hydromorfon en paliperidon (een actieve metaboliet van risperidon).



Figuur 5. Twee verschillende uitvoeringsvormen van osmotische systemen.

Een minder succesvol voorbeeld is dat van Indosmos®. In principe kan het lokaal-irriterende effect van indomethacine, soms leidend tot gastrointestinale ulcera, sterk worden verminderd door er een preparaat met vertraagde afgifte van te maken. In het geval van Indosmos® bestaat echter de mogelijkheid dat de tablet, wanneer deze in een darmplooi komt te liggen, lokaal zeer hoge concentraties indomethacine kan veroorzaken. Tevens bleek in de praktijk ook een hoge concentratie van het (als drijfzout gebruikte) kaliumchloride te ontstaan. Deze combinatie van hoge concentraties kalium en indomethacine kan ernstige

(dodelijke) schade veroorzaken, zoals dunnedarmbloedingen en zelfs intestinale perforaties (Day, 1983; van Soesbergen en Posthuma, 1984). Indosmos® is destijds om deze reden van de markt gehaald. Voor een farmacon als indomethacine kan men dus beter gebruik maken van bijvoorbeeld een matrixsysteem.

Systemen gebaseerd op ionenwisselaars

Door ionogene geneesmiddelen te binden aan harsen van ionenwisselaars zoals polystyreen of polydivinylbenzeen, kan de afgifte worden vertraagd (de Haan en Lerk, 1984). Anionische geneesmiddelen worden gebonden aan kationische harsen en kationische geneesmiddelen aan anionische harsen. Het afgifteprincipe is gebaseerd op de uitwisseling van de geneesmiddelen met ionen die zich in het maagdarmkanaal bevinden. In het geval van kationogene geneesmiddelen (veelal geprotoneerde amines), die gebonden zijn aan sulfonzure groepen van de hars ontstaat dan het volgende evenwicht:



Hierbij is gen^+ het geprotoneerde geneesmiddel en kat^+ het kation.

Voorbeelden van kationen waartegen het geneesmiddel wordt uitgewisseld zijn: waterstof, natrium of kalium. De afgiftesnelheid wordt dan ook beïnvloed door factoren zoals pH en ionsterkte in de afgiftevloeistof. Naast de vrije fractie geneesmiddel in de hars, die de drijvende kracht vormt voor het transport uit de hars, zal de afgifte ook vertraagd worden door de diffusie door de poriën in de hars. Het transportproces van het geneesmiddel uit de hars kan omschreven worden als een zich repeterend proces van binding en verdringing van het geneesmiddel aan de hars met daartussenin diffusie.

Combinaties, variaties en verwarring

In de bovenstaande hoofdstukken zijn voor de fundamentele aspecten besproken van de verschillende principes die gebruikt kunnen worden om de afgifte van geneesmiddelen te vertragen. In de praktijk zal men naast de enkelvoudige systemen waarin slechts één technologie wordt toegepast veelvuldig preparaten tegenkomen waarin variaties en combinaties van verschillende technologieën

toegepast worden om het gewenste afgifteprofiel te verkrijgen. Voorbeelden van variaties zijn matrixpellets die tot een tablet geperst worden samen met sneller oplopende pellets om een lineaire afgifte te verkrijgen (de Haan en Lerk, 1986) of het toepassen van hydrofiele zwelbare polymeren met verschillende viscositeiten en zwelnelheden om de initiële burst te beperken. Voorbeelden van combinaties zijn:

- matrixtabletten die met een coating omhuld zijn waarin een kleine fractie geneesmiddel verwerkt is die na toediening een onmiddellijke afgifte zal vertonen. Dit om al kort na toediening een therapeutisch effect te krijgen;
- pellets van ionenwisselaars omhuld met een afgifte vertragende coating;
- pellets die omhuld zijn met een vertraagde-afgifte-coating, die op zijn beurt weer omhuld is met een maagsapresistente coating, ter voorkoming van afgifte in de maag. Een voorbeeld is Duspatal Retard[®]-(mebeverine) capsules waarin pellets met een dubbele omhulling zijn verwerkt;
- de al eerder genoemde mesalazine-bevattende Lialda[®] tablet bestaat uit lipofiele matrixpellets waarin het geneesmiddel verwerkt is, waartussen zich een hydrofiele matrix bevindt. De tablet is vervolgens omhuld met een coating die de afgifte richt op de lagere darmdelen (Hu en Peppercorn, 2009).

In de markt worden preparaten met een vertraagde afgifte onder een reeks van namen en afkortingen verkocht. Helaas geeft een aantal van de gebruikte aanduidingen geen indicatie over het afgifteprofiel en/of de gebruikte technologie. Aanduidingen zoals: 'slow release' of 'extended release' geven in ieder geval nog een indicatie over het te verwachten afgifteprofiel, en een aanduiding als 'Oros' zegt iets over de gebruikte technologie, maar aanduidingen zoals: 'gecontroleerde afgifte' of 'chrono' zeggen helemaal niets. In tabel 3 wordt een overzicht gegeven aan de verschillende termen die in de praktijk gebruikt worden om producten met een gecontroleerde afgifte te beschrijven. De tabel laat zien dat er een grote variatie in de gebruikte terminologie bestaat en hoe weinig verhelderend de gebruikte termen en afkortingen zijn. De voorschrijvende arts, de apotheker en patiënt hebben dan vaak ook geen idee van de gebruikte technologie, het te verwachten afgifteprofiel en de voordelen en veiligheidsrisico's van de verschillende preparaten. Ook zaken als de uitwisselbaarheid van de verschillende preparaten en de mogelijkheden en onmogelijkheden om het preparaat te manipuleren (bijvoorbeeld breken, verwerken in voedsel etc.) zijn vaak onbekend.

Tabel 3. Voorbeelden van de terminologie en afkortingen die gebruikt worden om orale producten met gecontroleerde afgifte aan te geven.

gereguleerde afgifte	SR	slow release
gecontroleerde afgifte	SR	sustained release
uitgestelde afgifte	ER	extended release
delayed release	XR	extended release
durettes	XL	long lasting
retard	CR	controlled release
chrono	PR	prolonged release
(film)omhulde tabletten/capsules	LA	long acting
gecoate tabletten/capsules	OROS	osmotic release oral system
	GITS	gastrointestinal therapeutic system
	Contin	continue afgifte
	MPS	multiple pellet system
	ZOC	zero order control
	MGA	met gereguleerde afgifte
	MUPS	multiple unit pellet system
	MSR	maagsap resistent
	EC	enteric coated
	GR	gastro retentive

Een illustratief voorbeeld van de complexe situatie die hierdoor kan ontstaan wordt gevormd door de verschillende vertraagde-afgifte-producten met nifedipine die in Nederland verkrijgbaar zijn. Nifedipine is een lastig farmacon: het lost heel slecht op in waterig milieu waardoor er zelf voor een product met vertraagde afgifte naast de afgifte-regulerende technologie ook solubilisatietechnieken noodzakelijk zijn. Daarnaast is de stof instabiel en gevoelig voor licht. In tabel 4 worden de verschillende preparaten genoemd. Geregistreerd zijn 15 verschillende preparaten, die in het totaal beschikbaar zijn in 4 verschillende sterkten. Deze preparaten maken gebruik van 3 verschillende technologieën, in 5 verschillende uitvoeringsvormen (voor zover dat na te gaan is). Slechts weinig is er bekend over de afgifteprofielen van de producten, en over onderlinge uitwisselbaarheid is slechts mondjesmaat informatie beschikbaar in de 'Summary of Product Characteristics' (SmPC). Tenslotte blijken ook de gebruiksvorschriften nog eens sterk te verschillen en is het veelal onduidelijk of preparaten mogen worden gebroken, fijngemalen of aan het voedsel mogen worden toegevoegd.

Tabel 4. Verschillende nifedipine preparaten met vertraagde afgifte die geregistreerd zijn in Nederland [Geneesmiddeleninformatiebank].

preparaat	toegepaste technologie*	informatie over afgifte en farmacokinetiek	breken etc uitwisselbaarheid
nifedipine retard CF 10/20 nifedipine retard PCH nifedipine retard ratiopharm nifedipine retard Sandoz nifedipine retard Actavis nifedipine retard 10A/20A	(hydrofiële) matrixtablet?	-tweemaal daags toedienen -twee uur voor of na de maaltijd innemen	-niet breken (lichtgevoeligheid)
nifedipine retard Apotex 10/20 nifedipine retard Mylan	(hydrofiële) matrixtablet?	-C _{max} : 1,5-4,5 uur -tweemaal daags toedienen	-niet breken (lichtgevoeligheid)
nifedipine retard Sandoz 20	(hydrofiële) matrixtablet?	-tweemaal daags toedienen	-niet breken (lichtgevoeligheid)
Adalat Oros 30/60	Osmotische pomp	-eenmaal daags toedienen -16-18 uur afgifte met constante snelheid -geen voedsel effecten (m.u.v. grapefruitsap)	-niet breken -niet kauwen -niet equivalent met andere nifedipine preparaten
nifedipine retard 60A	matrixtablet?	-eenmaal daags toedienen -C _{max} : 55,7 ± 47,5 ng/ml -t _{max} : 9,3 ± 6,4 uur -AUC: 684,9 ± 289 ng.hr/ml -innemen na de maaltijd met een glas water -innemen op hetzelfde tijdstip t.o.v. de maaltijd -geen significante voedsel effecten (niet met grapefruit sap)	-niet breken -niet fijnmaken -niet equivalent met andere nifedipine preparaten
nifedipine retard Sandoz 30/60 nifedipine ratiopharm retard 30/60 nifedipine retard PCH 30/60 Nifret retard 30/60	? (coating of zwellbare matrix)	-eenmaal daags toedienen -16-18 uur afgifte met constante snelheid geen grapefruitsap -s morgens innemen -geen voedsel effecten (m.u.v. grapefruitsap)	-niet breken -niet kauwen -bioequivalent met Adalat Oros

*: voor zover deze beschreven is of anders afgeleid uit de samenstelling.

Middelen met uitgestelde afgifte

Maagsapresistente omhullingen

Door om een kern (tablet of pellet) een polymere laag aan te brengen, waarvan de oplosbaarheid in zuur milieu slecht is, kan voorkomen worden dat het geneesmiddel in de maag wordt afgegeven. Het doel wat hiermee beoogd wordt kan tweeledig zijn. Enerzijds kan men de maag beschermen tegen toxische stoffen, anderzijds maakt deze technologie de orale toediening mogelijk van verbindingen die ontleden in het zure milieu van de maag.

Voorbeelden van de polymeren zijn: methacrylzure copolymeren, cellulose-acetaatfthalaat, polyvinylacetaatfthalaat, cellulose-acetaatrimellitaat en hydroxypropylmethylcelluloseftalaat. Alle polymeren bevatten zure groepen waardoor zij slecht oplossen in het zure milieu van de maag.

Maagsapresistente omhullingen om de maag te beschermen tegen de ongewenste effecten van het geneesmiddel wordt onder meer toegepast voor bisfosfonaten (Ostac®) en valproïnezuur. De meest bekende toepassing van een maagsapresistente omhulling ter bescherming van het geneesmiddel is het coaten van toedieningsvormen met een protonpompremer als farmacon. In tabel 5 wordt de halfwaardetijd van een aantal van deze producten in zuur en neutraal milieu gegeven. De snelle afbraak van alle drie verbindingen laat zien dat zonder een maagsapresistente omhulling geen significante absorptie van deze geneesmiddelen op zal treden (Pilbrant en Kederberg, 1985).

Tabel 5. De degradatiehalfwaardetijd van protonpompremers in zuur en neutraal milieu.

	pH = 2.0	pH = 7.0
omeprazol	105 sec.	23 uur
lansoprazol	85 sec.	13 uur
pantoprazol	195 sec.	39 uur

Naast producten waarvan de afgifte wordt uitgesteld totdat ze de maag verlaten hebben, is er in de literatuur een aantal systemen beschreven die de afgifte gedurende een bepaalde tijdsperiode uitstellen nadat het geneesmiddel is ingenomen. Voorbeelden zijn het Pulsincap™-systeem of the Time-Explosion-systeem™, maar er zijn geen producten waarin deze technologieën verwerkt zijn die de markt gehaald hebben.

Ook producten die de afgifte van het geneesmiddel richten op de lagere delen van de darm veroorzaken uiteraard een uitgestelde afgifte.

Middelen met gerichte afgifte

Absorption windows en lokale werking

Wanneer geneesmiddelen slechts in een beperkt deel van het maagdarmkanaal geabsorbeerd worden dan spreekt men van een zogenaamd 'absorption window' (Davis, 2005). Door nu de afgifte van het geneesmiddel specifiek te richten op het 'absorption window' kan de biologische beschikbaarheid van het betreffende middel worden verhoogd. In tabel 6 wordt een aantal geneesmiddelen genoemd waarvan bekend is dat de absorptie voornamelijk plaatsvindt in het bovenste deel van de dunne darm. Door de verblijftijd in de maag van preparaten met deze geneesmiddelen te verlengen, waarmee men er voor zorgt dat al het geneesmiddel in opgelost vorm het duodenum zal bereiken en daar geabsorbeerd kan worden, neemt de biologische beschikbaarheid toe.

Tabel 6. Geneesmiddelen waarvan de absorptie voornamelijk plaatsvindt in het bovenste deel van de dunne darm (Davis, 2005).

-
- acyclovir
 - bifosfonaten
 - captopril
 - furosemide
 - metformine
 - gabapentin
 - levodopa
 - baclofen
 - ciprofloxacine
 - ijzer
-

Voor geneesmiddelen die lokaal in het maagdarmkanaal werken, kan het richten van de afgifte naar de plaats van werking ook belangrijke voordelen bieden. Middelen ter behandeling van maag- en darmulcera en ter bestrijding van de *Helicobacter pylori*-infecties werken voornamelijk in de maag en het duodenum. Gastroretentieve preparaten, die de geneesmiddelen gedurende langere tijd in de maag afgeven, kunnen de therapeutische effectiviteit vergroten. Voor middelen die lokaal in de lagere darmdelen werken (bijvoorbeeld middelen tegen colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn) is het soms nodig om ze te richten naar de lagere darm om absorptie in de hogere darmdelen, of om metabole afbraak te voorkomen of om de therapeutische effectiviteit te vergroten.

Gerichte afgifte in de maag of duodenum

De belangrijkste techniek om geneesmiddelafgifte specifiek te richten naar de maag is door de verblijfstijd van het preparaat in de maag te verlengen. Gastroretentie kan in principe via een aantal verschillende principes gerealiseerd worden. De volgende principes zijn beschreven:

- drijvende systemen gebaseerd op een lage dichtheid of gasvorming (CO₂);
- expanderende systemen;
- muco-adhesieve systemen, in het bijzonder pellets die binden aan de mucus van maag of duodenum;
- pellets met een hoge dichtheid;
- magnetische systemen.

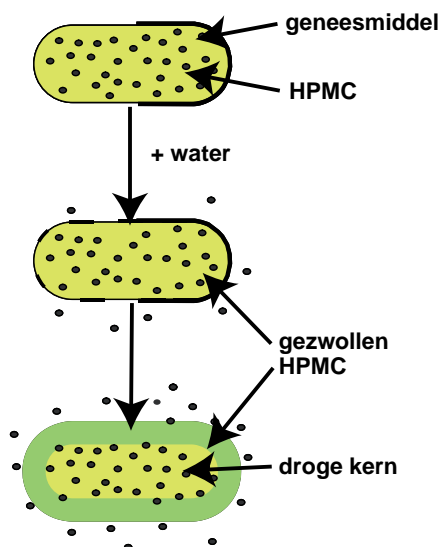
Alhoewel er uitgebreide literatuur beschikbaar is over de verschillende technologieën, hebben tot op heden slechts drie gastroretentieve producten de markt gehaald (Waterman, 2007, Arora *et al*, 2005, Klausner *et al*, 2003). In Nederland is hiervan alleen Madopar HBS[®] beschikbaar. In de VS zijn inmiddels ook twee preparaten op basis van expanderende systemen op de markt: zowel Glumetza GR[®] (metformine) als Proquin XR[®] (ciprofloxacine) zijn gebaseerd op een expanderend systeem (AcuForm[™]).

Madopar HBS[®] (Hydrodynamically Balanced System) is een capsule waarin het geneesmiddel (levodopa met benserazide) gemengd is met een hydrofiele zwelbare polymeer (hydroxypropylmethylcellulose). Het poedermengsel is afgevuld in een capsule. Wanneer het polymeer in aanraking komt met vloeistof (maagsap) dan zal het zwellen en een barrière vormen voor verdere penetratie van vloeistof. Het poeder in de kern, met een lage dichtheid, zal nu niet direct worden bevochtigd en het geheel zal gaan drijven. De afgifte van het geneesmiddel is nu eigenlijk vergelijkbaar met de afgifte vanuit de hydrofiele zwelbare matrixtablet. In figuur 6 wordt het werkingsprincipe van het zogenoemde HBS getoond.

Het AcuForm[™]-systeem is in feite een slow-release-tablet die het mogelijk maakt om geneesmiddelen die specifiek in het duodenum worden geabsorbeerd (zoals metformine en ciprofloxacine) éénmaal daags toe te dienen. De tabletten bevatten hydrofiele zwelbare polymeren: polyethyleenoxide in combinatie met hydroxypropylmethylcellulose (Davis, 2005). Wanneer de tabletten in contact komen met water, zorgen de polymeren er voor dat de tablet een factor 3 in omvang zal toenemen. Hierdoor wordt de tablet te groot om de pylorus te

passeren en blijft dus in de maag alwaar het geneesmiddel wordt afgegeven. De afgifte is traag omdat de tablet zich verder gedraagt als een hydrofiele zwellbare matrixtablet.

Specifieke targeting naar het duodenum, om de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen die alleen daar worden geabsorbeerd te vergroten, zou in principe goed mogelijk moeten zijn via muco-adhesieve pellets (Davis, 2005). In de praktijk wordt dit type systemen echter nog niet toegepast.



Figuur 6. Schematische weergave van het werkingsprincipe van het 'Hydrodynamically Balanced System' (naar Arora et al, 2005).

Gerichte afgifte naar de lagere delen van het darmkanaal

Voor verschillende lokaal werkende geneesmiddelen tegen colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn is targeting naar de lagere darmdelen (de plaats van de ontsteking) noodzakelijk. Wanneer mesalazine of corticosteroiden niet getarget worden, dan treedt absorptie in de hogere delen van het maagdarmkanaal op en wordt de therapeutische effectiviteit in de lagere darmdelen verminderd. De volgende technologische principes zijn beschreven om de gewenste afgifte in het terminaal ileum of colon te verkrijgen (Chourasia en Jain, 2003):

- coating met pH-gevoelige polymeren;
- coatings die selectief worden afgebroken door de bacteriële flora in het colon; (bijvoorbeeld polysacchariden, zoals amylose of dextraan of azogecrosslinkte polymeren, of redoxgevoelige polymeren);
- tijdsgestuurde systemen zoals press-coated hydrofiele zwelbare matrixtabletten of het eerder beschreven Pulsincap™-systeem of het Time Explosion System™;
- prodrugs die selectief worden omgezet door de bacteriële flora (bijvoorbeeld sulfasalazine of glycosideconjugaten).

Van deze vier opties hebben alleen producten uit de eerste en de laatste categorie de markt gehaald. In het kader van dit artikel zullen de systemen gebaseerd op prodrugs niet besproken worden. Veel van de onderzochte systemen lijken te gevoelig voor biologische variaties in parameters zoals de bacteriële flora in het colon, de transitijd in het maagdarmkanaal, of variaties in de pH.

Om targeting naar de lagere darmdelen te krijgen kan de methacrylzuur:methyl methacrylaatcopolymeer (1:2) (Eudragit® S100) gebruikt worden. Dit polymeer heeft een pH-drempelwaarde van 7.0 en maakt gebruik van de piek in de pH-waarde die voorkomt in het terminaal ileum. Helaas blijkt de verblijfsduur bij deze pH-waarde kort en weinig reproduceerbaar. Dat leidt er toe dat, wanneer er alleen met Eudragit® S100 omhuld wordt, er geen of slechts een gedeeltelijke afgifte plaats zal vinden. Om dat te voorkomen worden mengsels gemaakt met Eudragit®-types die een lagere pH-drempelwaarde hebben. Dat leidt er dan helaas echter vaak toe dat veel preparaten het geneesmiddel voor een groot deel op de verkeerde locatie in het maagdarmkanaal afgeven. In een in-vitro-onderzoek naar een vijftal mesalazineproductens die op de markt aanwezig zijn bleek dat geen van de producten specifiek het geneesmiddel afgaf in het terminaal ileum of colon. De meeste producten gaven het geneesmiddel te vroeg af omdat de gebruikte coatings niet specifiek genoeg zijn (Schellekens *et al*, 2007). Door in de coating op een niet-percolerende wijze (dit wil zeggen dat de deeltjes onderling geen contact maken) desintegratiemiddelen in te bouwen kan de pH-gevoeligheid van Eudragit® S100 sterk worden verbeterd, en lijkt zelfs een kort verblijf bij een pH van 7.0 of hoger al voldoende om volledige afgifte van het geneesmiddel te realiseren (Schellekens *et al*, 2008).

Mechanisch en elektronisch gestuurde systemen

Naast de hierboven genoemde technieken en preparaten die geschikt zijn voor grootschalig gebruik, is er nog een tweetal systemen die vooral interessant lijken als ‘onderzoeks-tool’, maar die ongeschikt lijken te zijn voor grootschalig gebruik. De IntelliSite® en Enterion® of HF-capsule zijn radiografisch (HF: high frequency) aangestuurde capsules. Door met behulp van röntgenstraling de locatie van de capsule in het maagdarmkanaal te volgen, kan op een gekozen specifieke locatie met behulp van radiogolven de afgifte van het geneesmiddel geïnitieerd worden. Deze systemen bieden de mogelijkheid om de plaatsspecifieke opname van geneesmiddelen te bestuderen. De resultaten van dit type studies vormen vaak de basis voor de ontwikkeling van preparaten met een gecontroleerde afgifte. Een nog geavanceerder systeem is de door Philips ontwikkelde ‘iPill’. De iPill is een nogal grote capsule die een reeks aan diagnostische parameters tijdens het transport door de darm kan meten. Naast de mogelijkheid om de pH te meten, bevat de capsule een camera en een radiografisch aangestuurde micropomp die de afgifte van een geneesmiddel kan sturen. Voor onderzoek is een dergelijk systeem uitermate interessant, maar lijkt minder geschikt voor grootschalig gebruik gezien de vele onoplosbare delen (zoals de capsulewand en de electronica) in de capsule.

Breken en malen

Wanneer sprake is van producten met een gecontroleerde afgifte, dan is het malen of breken van de preparaten eigenlijk altijd ongewenst. Malen is voor alle preparaten met een gecontroleerde afgifte niet toegestaan omdat het resulteert in poeders met een onmiddellijke afgifte (Bouwman, 2009).

Breken van tabletten zal in alle gevallen ook tot een versnelling van de afgifte leiden. In het geval van reservoirsystemen of osmotische systemen is breken absoluut verboden. Wanneer sprake is van matrixtabletten zou breken eventueel kunnen maar er moet dan wel rekening worden gehouden met het feit dat door de veranderde oppervlakte- inhoud verhouding de afgifte wel sneller zal zijn. Helaas is zoals al eerder beschreven het vaak niet duidelijk wat de afgiftecontrolerende technologie is. Zolang men dit niet zeker weet is het verstandig om dit type preparaten niet te breken of te malen. Een uitzondering op deze regel vormt het Losec MUPS®-preparaat. Deze tablet bevat kleine omhulde pellets die het geneesmiddel bevatten. Breken van de tablet zal het afgiftegedrag vrijwel zeker

niet wijzigen. Zo nodig kan deze tablet ook worden toegevoegd aan voedsel of vloeistof, al moet dat wel onmiddellijk voor inname gebeuren.

Wanneer sprake is van multi-unit-preparaten (bijvoorbeeld Efexor[®], of de meeste PPI's in capsules) is het mogelijk om de dosis te verlagen, door slechts een gedeelte van de pellets toe te dienen. Ook kunnen de pellets uit een capsule eventueel gemengd worden met voedsel of vloeistof. Dit moet echter wel onmiddellijk voor toediening gebeuren, zeker daar waar het een maagsapresistent preparaat betreft. Indien de pellets te lang in voedsel of vloeistof blijven voor inname dan kan de coating oplossen en verandert het afgifteprofiel, of komt het middel reeds vrij voor het in de maag aankomt.

In het Handboek Enteralia uitgegeven door de KNMP wordt voor diverse preparaten met verlengde afgifte een alternatief voorgesteld. Zo kan bijvoorbeeld in plaats van een Selokeen[®] ZOC 1dd ook tweemaal daags een gewoon tablet worden gegeven, welke wel kan worden gemalen. Met enige goede kennis van de opbouw van een preparaat en van de gewenste werking zijn er goede alternatieven te bedenken.

Referenties

Arora S, Ali J, Ahuja A, Khar RK en Baboota S. Floating drug delivery systems: a review. AAPS PharmSciTech 2005; 6: E372-390.

Bouwman Y. Crushing (2). Pharm Weekbl 2009; 33/34: 32.

van Bommel EMG. Production and evaluation of in vitro release characteristics of spherical gradient matrix systems. Acta Pharm Technol 1990; 36: 74-78.

Chien YW. Oral drug delivery and delivery systems, In: Novel drug delivery systems 1992 (2nd ed.) Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, 139-196.

Chourasia MK en Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. J Pharm Pharm Sci. 6; 33-66: 2003.

Conte U en Maggi L. Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility. Biomaterials 1996; 17: 889-896.

Davis SS. Formulation strategies for absorption windows, *Drug Disc Today* 2005; 10: 249-257.

Day TK. Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules. *Br Med J* 1983; 287: 1671-1672.

Geneesmiddeleninformatiebank: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>

Grass IV GM en Robinson JR. Sustained- and controlled-release drug delivery systems. In: *Modern pharmaceuticals* (2nd ed.) 1990. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, 635-671.

Haan P de en Lerk, CF. Oral controlled release dosage forms. A review. *Pharm Weekbl Sci* 1984; 6: 57-67.

Haan, P de en Lerk CF. The megaloporous system – a novel principle for zero-order drug delivery. 1. in vitro and in vivo performance. *Int J Pharm* 1986; 32: 15-24.

Hu MY en Peppercorn MA. MMX mesalamine: a novel high-dose, once-daily 5-aminosalicylate formulation for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1049-1058.

Klausner EA, Lavy E, Friedman M en Hoffman A. Expandable gastroretentive dosage forms. *J Control Release* 2003; 90: 143-162.

Norman, TR en Oliver, JS. New formulations of existing antidepressants: advantages in the management of depression. *CNS Drugs* 2004; 18: 505-520.

Lipowski, I. A process for producing carriers for medicinal substances, *Brit. Patent* 523594, 1938 (NL octrooi no. 52914, 1942).

Pilbrant A en Cederberg C. Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 108: 113–120.

Prisant LM. Hypertension and chronotherapy: shifting the treatment paradigm. *Am J Hypertens* 2001; 14: 277S–279S.

Prisant WJ en Elliott LM. Drug delivery systems for treatment of essential hypertension. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 931-940.

Schellekens RCA, Stuurman FE, van der Weert FHJ, Kosterink JGW en Frijlink HW. A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. *Eur J Pharm Sci* 2007; 30: 15-20.

Schellekens RC, Stellaard F, Mitrovic D, Stuurman FE, Kosterink JG en Frijlink HW. Pulsatile drug delivery to ileo-colonic segments by structured incorporation of disintegrants in pH-responsive polymer coatings. *J Control Release* 2008; 132: 91-98.

Singh BN en Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release* 2000; 63: 235-259.

Soesbergen RM van en Posthuma HS. Dunne-darmbloedingen door indomethacine (Indosmos)?, *NedTijdschr Geneesk* 1984; 128: 2235-2237.

Steendam R, Eissens AC, Frijlink HW en Lerk CF. Plasticisation of amylopectin by moisture, consequences for drug release from tablets. *Int J Pharm* 2000; 203: 71-79.

Theeuwes F. Elementary osmotic pump. *J Pharm Sci* 1975; 64: 1987-1991.

Veen B van, Pajander J, Zuurman K, Lappalainen R, Poso A, Frijlink HW en Ketolainen. J. The effect of powder blend and tablet structure on drug release mechanisms of hydrophobic starch acetate matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 61: 149-157.

Waterman KC. A critical review of gastric retentive controlled drug delivery. *Pharm Dev Technol* 2007; 12: 1-10.

Wesselingh JA en Frijlink HW. Mass transfer from solid oral dosage forms. In: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (3rd ed.) 2008 Eds.: L.L. Augsburger, S.W. Hoag, Informa healthcare, New York-London, Vol.: 2, 1-50.