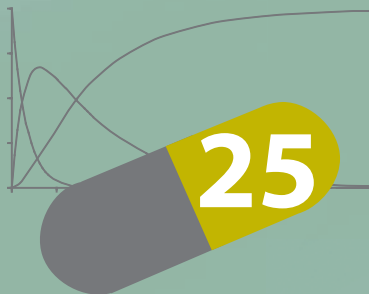


de toedieningsvorm als sleutel

25 jaar Anselmus Colloquium



stichting organisatie
Anselmus Colloquium



Anselmus Colloquium

De toedieningsvorm als sleutel

25 jaar Anselmus Colloquium

Samenstellers

KH Hoogendoorn en AMI van Paassen

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	Janssen Biologics bv
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Hall Allergy bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

De toedieningsvorm als sleutel

25 jaar Anselmus Colloquium

Samenstellers: KH Hoogendoorn en AMI van Paassen

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2013)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-24-0

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder
Houten, september 2013

Layout en druk Gildeprint Drukkerijen - Enschede

Omslagontwerp studio Care Graphics Utrecht

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.

TOEDIENINGSVORM EN GENEESMIDDEL: PARTNERS IN THERAPIE – SINDS EEUWEN	
• dr EJ van Hoogdalem	4
ORALE TOEDIENINGSVORMEN: ZELFS DE FARMACA VERVETTEN!	
• prof dr H Vromans	22
SUBSTITUTIE EN ANTI-EPILEPTICA: EEN GELUKKIGE COMBINATIE?	
• dr GJ de Haan	36
GENEESMIDDELTOEDIENING PER INHALATIE: MEER DAN EEN DIEPE ZUCHT	
• prof dr HW Frijlink	46
INHALATIEMEDICATIE: NOODZAAK TOT EENDUIDIGE INHALATIE-INSTRUCTIE	
• T Klemmeier-Boekhout	64
DE HUID, EEN VEELZIJDIG GRENSVLAK VOOR DE TOEDIENING VAN GENEESMIDDELEN	
• prof dr JA Bouwstra	72
AFLEVEREN VAN GENEESMIDDELEN OVER 25 JAAR..... IS HET DOEL DAN BEREIKT?	
• prof dr DJA Crommelin	94

DR EJ VAN HOOGDALÉM



Ewoud-Jan van Hoogdalem heeft 25 jaar internationale ervaring op het gebied van geneesmiddelontwikkeling. Zijn specialisatie betreft het zetten van de stap van preklinische naar klinische produktontwikkeling, en het maken van de eerste klinische schreden naar het verkrijgen van 'proof of concept' met een nieuw geneesmiddel bij de mens. In dit werkt denkt hij vanuit het einddoel van produktontwikkeling: wat is de bijsluitertekst

met de meest aantrekkelijke 'product claims', en wat is vervolgens de beste ontwikkelstrategie om daar te komen?

Van Hoogdalem is oprichter en algemeen directeur van Clinical Reach Drug Development bv, een onafhankelijk adviesbureau dat klanten bijstaat in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, inclusief 'biologicals'. Clinical Reach verleent een waaier van diensten, van strategisch advies tot aan hulp in de loopgraven van het dagelijkse werk. Zijn eerdere functies waren in het Nederlandse biotechbedrijf OctoPlus (2006-2009) als 'Chief Medical Officer', in vroeg-klinische ontwikkeling in J&J (2000-2006), in Yamanouchi Europe B.V. (nu Astellas; 1994-2000) in verschillende functies, en bij onderzoek & ontwikkeling van Brocades Pharma BV (1989-1994).

Van Hoogdalem is apotheker en geregistreerd klinisch farmacoloog, en hij is gepromoveerd in de farmacologie. Hij heeft ervaring in alle grotere therapeutische gebieden, en op het terrein van weesgeneesmiddelen. Hij is lid van verschillende internationale organisaties zoals de DIA, en is eerste auteur of mede-auteur van ongeveer 30 publikaties in 'peer reviewed' tijdschriften of boeken. Hij is mede-organisator van verschillende internationale en nationale congressen op het gebied van klinische farmacologie en farmacotherapie, inclusief het jaarlijkse Anselmus Colloquium.

TOEDIENINGSVORM EN GENEESMIDDEL: PARTNERS IN THERAPIE – SINDS EEUWEN

EJ van Hoogdalem

Inleiding

Wanneer we spreken over een ‘geneesmiddel’ bedoelen we doorgaans het farmaceutische eindprodukt dat aan de gebruiker (de patiënt) ter hand wordt gesteld. Het geneesmiddel is vaak het middel waarmee de patiënt het ‘managen’ van de aandoening in eigen hand neemt. Het geneesmiddel en de kosten van het geneesmiddel zijn onderwerpen van niet-aflatende aandacht van voorschrijvers, gebruikers, vergoeders, overheid en media. Het juiste gebruik van geneesmiddelen is een kerndoel van het apothekersvak.

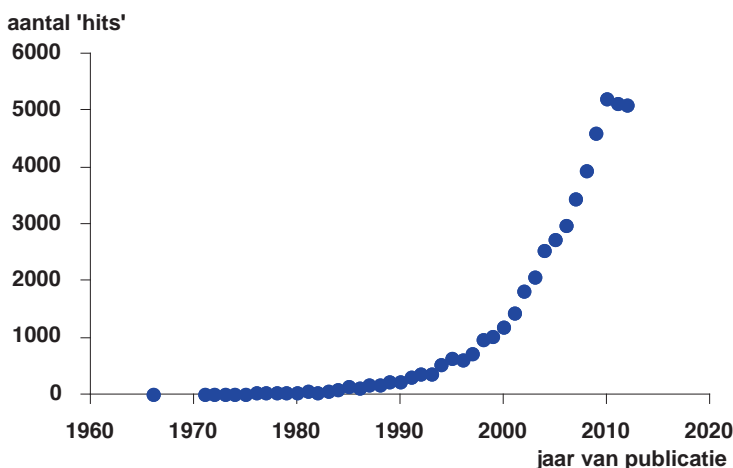
In deze overwegingen zou men bijna vergeten dat een geneesmiddel niet alleen bestaat uit werkzaam bestanddeel. Immers, het werkzame bestanddeel bevindt zich in een mengsel van farmaceutische hulpmiddelen die nodig zijn om het werkzame bestanddeel handzaam en correct te doseren. Een op eigen benen staand werkzaam bestanddeel als geneesmiddel komt zeer zelden voor in de farmaceutische en medische praktijk. De overgrote meerderheid van de werkzame bestanddelen heeft een toedieningsvorm nodig om de patiënt intact en in de juiste dosering te bereiken en om zijn werkzaamheid in de patiënt volledig te kunnen ontplooiën.

Het Anselmus Colloquium bespreekt sinds 25 jaren dit partnerschap tussen werkzaam bestanddeel en toedieningsvorm. Het ‘geneesmiddel’ krijgt dagelijks de aandacht van patiënten, voorschrijvers, apothekers en vergoeders. Het Anselmus Colloquium zet jaarlijks de schijnwerpers op de toedieningsvorm: de stille kracht achter werkzaamheid en toediening van het werkzame bestanddeel in het geneesmiddel.

De duizend redenen voor de toedieningsvorm

De suggestie dat een toedieningsvorm één of meerdere doelen uit duizend kan dienen is overdrachtelijk bedoeld. Echter, het is een feit dat de farmaceutische technologie, het domein van het op maat snijden van de toedieningsvorm op de behoeften van het werkzame bestanddeel, een enorm wetenschappelijk oeuvre omvat. Een eenvoudige ‘search’ van de in PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) gepubliceerde literatuur met het steekwoord ‘drug delivery’ geeft meer dan 50.000 referenties naar wetenschappelijke publicaties sinds 1965 (figuur 1). Dezelfde ‘search’ in Google geeft 8.8 miljoen ‘hits’. Dit artikel heeft niet de pretentie om een overzicht van de belangrijke ontwikkelingen binnen de farmaceutische technologie van de afgelopen 50 jaar te presenteren.

Dit artikel wil wel met gegevens de lezer overtuigen van de cruciale rol van de toedieningsvorm in het tot stand brengen van succesvolle farmacotherapie.



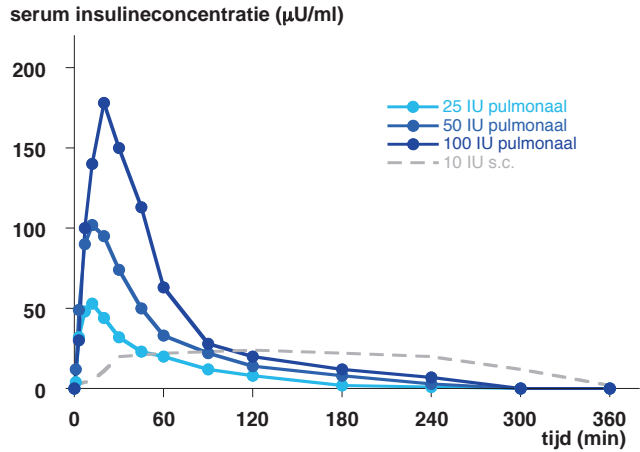
Figuur 1. Aantallen wetenschappelijke publicaties met sleutelwoord 'drug delivery' en bekend in PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov)(data april 2013).

Zoals de zeer omvangrijke farmaceutisch-technologische bibliografie illustreert is het aantal mogelijke redenen voor het toepassen van een specifieke toedieningsvorm voor een specifiek geneesmiddel zeer uiteenlopend. Belangrijke redenen voor de keuze voor een bepaalde toedieningsvorm kunnen één of meerdere van de hieronder volgende zijn. De indeling is slechts een pragmatische en geen absolute, aangezien de concepten vaak overlappen en zich moeilijk in één kader laten passen:

- het presenteren van het werkzame bestanddeel in een fysiek en chemisch stabiele vorm, die hanteerbaar en toedienbaar is. Dit is een universele reden die voor alle toedieningsvormen geldt, en het betreft de kern van het vakgebied van formuleringsonderzoek en -ontwikkeling. Met het beschikbaar komen van complexe, biologische producten zoals eiwitten en vaccins is dit vakgebied nieuw terrein aan het ontginnen (Jiskoot en Hoogendoorn 2008).
- het vergroten van het toedieningsgemak voor de patiënt, en daarmee het vergroten van de therapietrouw. Deze doelstelling ligt ten grondslag aan het enorme aantal publikaties omtrent 'slow release', 'modified release', 'sustained release', 'delayed release', en 'extended release' producten, in veel gevallen voor orale toediening, maar ook voor subcutane of intramusculaire injectie. Het brede scala van

keuzemogelijkheden wat betreft toedieningsvorm en toedieningsroute in relatie tot de voorkeur van patiënt en voorschrijver wordt geïllustreerd door het arsenaal aan hormonale producten voor endocrinologische indicaties, zoals besproken op de Anselmus Colloquia van 1991 en 2004 (Tukker en Sam, 1991; Hoogendoorn en van Paassen, 2004).

- het voorkómen, na orale toediening, van afgifte voordat de dunne darm is bereikt, ten behoeve van het verbergen van smaak, het beschermen van de maag, of van het voorkómen van voortijdige afbraak van het werkzame bestanddeel. Een voorbeeld van deze toepassing zijn de ‘enteric coated’ tabletten met het analgetische en antiflogistische acetylsalicylzuur (Cole *et al*, 2009).
- het vertragen, na orale toediening, van geneesmiddelafgifte totdat dunne of dikke darm is bereikt, voor lokale therapie aldaar. Voorbeelden van deze toepassing zijn de Eudragit-gecoate toedieningsvormen voor mesalazine, sulfasalazine, budesonide en beclomethasondipropionaat bij de behandeling van inflammatoire darmaandoeningen (Lehr, 2002; Hommes, 2002; Fidder, 2009; Thakral *et al*, 2013).
- het verpakken van het werkzame bestanddeel in een toedieningsvorm die systemische opname na patiëntvriendelijke toediening mogelijk maakt, als prettiger alternatief voor toediening per injectie. Het betreft hier meestal werkzame bestanddelen die vanwege een groot molecuulgewicht en/of hydrofiel karakter per injectie moeten worden toegediend om systemisch beschikbaar te komen. Een bekend voorbeeld betreft parenteraal toegediend insuline waarvoor de laatste 100 jaar talloze pogingen zijn ondernomen om te komen tot een alternatief voor de subcutane injectie (Frijlink en De Boer, 2007). Deze pogingen omvatten de route per inhalatie, zoals de van de markt gehaalde Exubera-inhalatie (Pfizer), en de in ontwikkeling zijnde Afrezza-inhalatie (MannKind). De laatste toedieningsvorm berust op de Technosphere®-technologie, met inhalatie van zelf-assemblerende excipient-‘microparticles’ met daaraan insuline geadsorbeerd (zie figuur 2). Een ander voorbeeld is calcitonine, waarvoor de afgelopen decennia talloze pogingen gedaan zijn om bijvoorbeeld een orale toedieningsvorm te ontwerpen, tot zover zonder succes bij de mens (Maricic, 2012; Renukuntla *et al*, 2013). Naast de orale en pulmonale route is de transdermale route een bekende, zoals bestudeerd door de groep van prof. Bouwstra (Van der Maaden *et al*, 2012). Een minder populaire alternatieve route voor de injectie is die via het rectum (Van Hoogdalem *et al*, 1991a, 1991b).

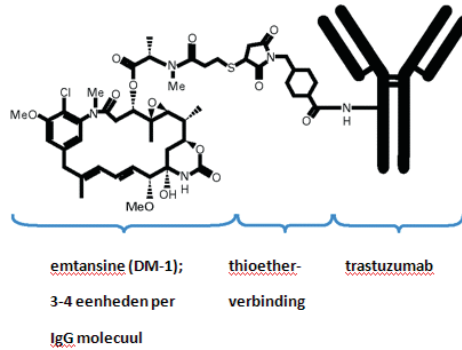


Figuur 2. Afrezza 'inhaler' met 'cartridge' voor eenmalig gebruik (links; www.mannkincorp.com, gereproduceerd met toestemming), en rechts de gemiddelde concentraties van insuline in serum na 3 verschillende doses insuline (25, 50 en 100 IU) per Afrezza-inhalatie (Mannkind Corporation) en na 10 IU per subcutane injectie (gebaseerd op Rave et al, 2009).

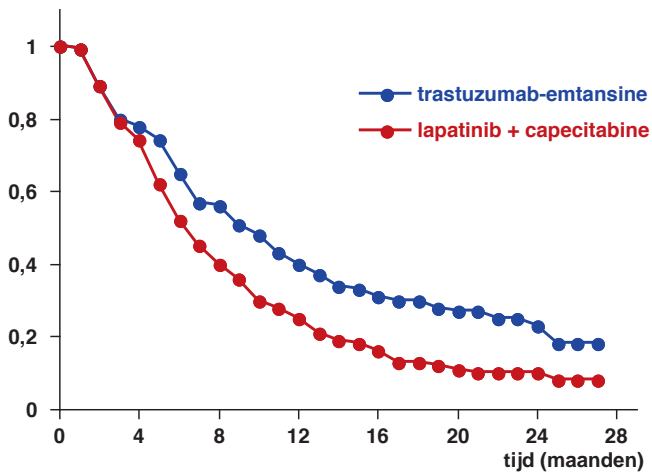
- het aanbrengen van het werkzame bestanddeel op een plaats van het lichaam die anatomisch zo dicht mogelijk bij het aangedane weefsel ligt. Klassieke voorbeelden zijn de lokale applicatie van crèmes en zalven voor op de huid of in het oog, de toepassing van oogdruppels, en pulmonale toediening via een inhalator. Deze laatste route kan niet alleen een lokaal effect beogen, maar ook een systemisch werking, zoals behandeld op het Anselmus Colloquium van 2001 (Hoogendoorn en Tukker, 2001). De typische werkzame bestanddelen bij deze toepassingen zijn corticosteroiden en antibiotica, en tevens bronchodilators voor de pulmonale route. En in veel gevallen tracht men de toedieningsvorm zodanig aan te passen dat er sprake is van langdurige afgifte. De uitgebreide ervaring met contactlenzen en 'biomaterialen' bereidt nu de weg voor naar een elegant en modern alternatief voor de oogzalf of de oogdruppel, namelijk de geneesmiddelfafgevend contactlens (Kompella et al, 2010; Guzman-Aranguez et al, 2013).
- het inbrengen van het werkzame bestanddeel in het lichaam op een plaats die anatomisch zo dicht mogelijk bij het aangedane weefsel ligt, na het per injectie, chirurgisch of endoscopisch toegankelijk maken van de plaats van toediening. Klassieke voorbeelden zijn de intra-artculaire injectie en de retrobulbaire of peribulbaire injectie, vaak voor de lokale toediening van corticosteroiden of anesthetica. Deze klassiekers kennen stormachtige uitbreiding met een breed

scala van moderne varianten, zoals de lokale toepassing van een collageenmatrix met recombinant humaan 'bone morphogenetic protein' -2 of -7 in orthopedische operaties (Kruyt, 2012; Zwingenberger *et al*, 2012), intraportale en intra-arteriële toediening van chemotherapie voor levermetastasen (Schlag *et al*, 2002), en toedieningsvormen voor afgifte in het oog, bijvoorbeeld intravitreale 'inserts' met corticosteroiden (Campochiaro *et al*, 2012; Christoforidis *et al*, 2012; Lavik *et al*, 2011; Zhang *et al*, 2012). Met het verfijnen van chirurgische technieken en met de ambitie om het werkzame bestanddeel uitsluitend daar te brengen waar het werken moet, is het de verwachting dat deze benadering in de nabije toekomst een grote vlucht gaat nemen.

- het inbrengen van het werkzame bestanddeel in de systemische circulatie, waarna het zelfstandig zijn weg vindt naar de plaats van de aandoening, en uitsluitend daar zijn werking ontplooit. Dit is het domein van de 'drug targeting' waarbij men:
 - kan vertrouwen op de doelvindende eigenschappen van het werkzame bestanddeel zelf. De bekende categorie hier is die van monoclonale antilichamen die na intraveneuze injectie selectiviteit tonen voor specifieke celtypes of mediators (De Boer, 2008), zoals bij de behandeling van reumatoïde artritis (Van den Bemt, 2010), kanker (Schellens, 2008; De Vries, 2011), en psoriasis en inflammatoire aandoeningen van de darm (Hommes, 2002; Rustin, 2012). Complexiteit van de pathofysiologie en onvoldoende functionele specificiteit van de antilichamen maken dat het veiligheidsprofiel van deze middelen een punt van aandacht blijft.
 - het werkzame bestanddeel op weg helpt naar de plaats van werking door gebruik te maken van een 'targeting' technologie. Een recent voorbeeld dat bouwt op de hierboven genoemde antilichamen is het 'human epidermal growth factor' receptor 2 (HER2)-specifieke antilichaam trastuzumab waaraan het cytotoxische emtansine is geconjugeerd (Kadcyla™). Bij patiënten met HER2-positieve borstkanker brengt het antilichaam de cytotoxische stof bij de HER2-positieve tumorcel, en doodt het emtansine die cel (Verma *et al*, 2012) (figuur 3).



kans op progressievrije overleving



Figuur 3. Structuur van trastuzumab emtansine (T-DM1) met cytotoxisch emtansine gekoppeld aan het IgG anti-HER2 antilichaam trastuzumab (boven), en de verlenging van progressievrije overleving (PFS) van patiënten met HER2-positieve, inoperabele lokaal-gevorderde of gemetastaseerde borstkanker na T-DM1 (blauwe curve; 495 patiënten), of na behandeling met lapatinib en capecitabine (rode curve; 496 patiënten) (onder) (figuren gebaseerd op registratiedata Kadcylla™, www.accessdata.fda.gov, april 2013).

Naast het gebruik van antilichamen voor ‘targeting’ is de laatste jaren veel aandacht voor de belofte van nanotechnologie voor het ontwerpen van geneesmiddelen die op weg gaan naar het aangedane weefsel, en het gezonde weefsel ongemoeid laten. Bijna éénderde van de publicaties van de laatste 5 jaar op het terrein van ‘drug delivery’ (zie figuur 1) betreft de toepassing van ‘nanomedicine’, ‘nanotechnology’ of ‘nanoparticles’, en dit mag illustreren hoe heet

het onderwerp van de 'nano-toedieningsvorm' is. Echter, een zeer recent overzicht door Crommelin en Florence (2013) illustreert de lange weg tussen de wereldwijde ambities in 'nanomedicine', en de in te lossen belofte.

Producten met zodanig specifieke en selectieve 'targeting' dat wel effectiviteit en geen ongewenste effecten en schade optreden, vormen een zeer ambitieus concept dat op veel tekentafels ligt, maar nog nergens op de plank in een apotheek.

- aparte vermelding verdient de afgifte van het werkzame bestanddeel voorbij de bloedhersenbarrière, in het centraal zenuwstelsel. Deze aparte vermelding is gepast vanwege de enorme technische en biologische uitdaging om de bloedhersenbarrière te nemen zonder ernstige schade te veroorzaken (De Boer en Gaillard, 2003). Het gebruik van hypertone oplossingen zoals mannitol is een veel besproken techniek voor het opentrekken van de bloedhersenbarrière, maar heeft tot op heden niet geleid tot een werkzaam en veilig product (Borlongan *et al*, 2012). Meer subtiele alternatieven worden gezocht, bijvoorbeeld toedieningsvormen die gebruik maken van endogene transportsystemen in de barrière (Banks, 2012; Geldenhuys en Allen, 2012), of toedieningsvormen die wellicht na intranasale toediening via de olfactorische en trigeminale routes de hersenen bereiken (Dhuria *et al*, 2010). De aparte vermelding van de bloedhersenbarrière is ook gepast vanwege de belangrijke uitbreiding van het therapeutisch arsenaal voor de behandeling van hersenziekten indien de missie zou slagen. De voor de hand liggende innovaties zullen liggen op het terrein van de behandeling van hersenmetastases, infecties, en uiteraard van de hersenziekten die al zo lang geen therapeutisch antwoord kennen, zoals de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie.

De indeling hierboven is, zoals eerder geschreven, een pragmatische benadering om toedieningsvormen te ordenen, vaak in termen van route naar de aangedane plaats in het lichaam. Een nieuwe, hogere mate van complexiteit dient zich nu aan met de ambitie om, bijvoorbeeld met genterapeutica een specifieke plek binnen cel en celkern te bereiken (Crommelin, 1998; Schiffelers, 2008; Burnett en Rossi, 2012; Humbert *et al*, 2012). Therapeutische innovaties zoals deze zullen nieuw denken en nieuwe benaderingen eisen om succesvolle toediening van dergelijke nieuwe klassen van geneesmiddelen mogelijk te maken.

De behandeling van pijn

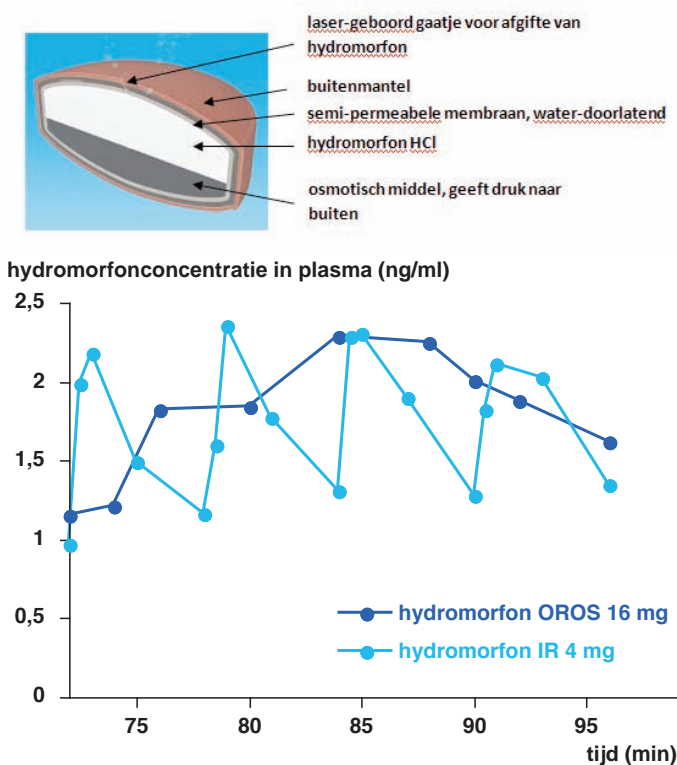
In zijn 25-jarig bestaan heeft het Anselmus Colloquium een aantal malen stil gestaan bij de rol van de toedieningsvorm bij de behandeling van pijn, namelijk in de colloquia van 1996, 1997, en 1999 (Tukker en Van Hoogdalem, 1996; Van Hoogdalem en Tukker, 1997 en 1999; www.anselmuscoolloquium.org). De reden ligt voor de hand: pijn is een dwingende prikkel voor de patiënt om medische en farmaceutische hulp te zoeken, en alle hulp die een toedieningsvorm kan bieden om de werking van een pijnverlichtend werkzaam bestanddeel te verbeteren is welkom.

De studie van geneeskrachtige werkzame bestanddelen en hun toepassing in toedieningsvormen in vroegere eeuwen is specialistisch ethnofarmacologisch werk dat buiten het bestek van dit overzicht-in-vogelvlucht valt. Vanaf de eerste geschreven aanwijzingen voor het aanwenden van ‘materia medica’ in het derde millennium voor onze jaartelling is er sprake van gebruik van bijvoorbeeld oliën, extracten, infusies, en pasta’s als toedieningsvormen (Gurib-Fakim, 2006). De 16^{de}-18^{de} eeuwse Europeaan wendde zich voor pijnstilling meestal tot alcoholische extracten van plantendelen of tot gedroogd en tot poeder verwerkt plantenmateriaal, vaak voor orale inname of voor lokale applicatie (Adams *et al*, 2009). In het eerder genoemde derde millennium voor onze jaartelling oogstten de Sumeriërs opium als latex uit onrijpe papaverbollen, mogelijk ten behoeve van toepassing in religieuze rituelen (Brownstein, 1993; Calixto *et al*, 2000). Toediening van opium gebeurde toen waarschijnlijk oraal, of per inhalatie na verhitting. In de daaropvolgende eeuwen namen gebruik en toepassingen van opium toe, van euthanaticum in combinatie met dolle kervel, tot aan het kalmeren van huilbaby’s. Vanwege variatie in sterkte en in afgifte van werkzame bestanddelen beschouwde men opium als een lastig te hanteren product. Meer dan 4000 jaar liet de eerste farmaceutisch-chemische doorbraak op zich wachten, totdat in 1805 de Duitse apotheker Sertürner morfine uit opium isoleerde. Toen rond 1850 de injectiespuit met holle naald werd uitgevonden, kon morfine aan zijn anesthesische zegetocht beginnen (Brownstein, 1993). Ondanks de synthese van oraal toepasbaar methadon, en van series van andere morfinereceptorliganden, heeft morfine tot op de dag van vandaag een solide plaats in het farmacotherapeutisch arsenaal.

In dat arsenaal wordt morfine toegepast in verschillende toedieningsvormen, zowel parenteraal en oraal, dat laatste vaak als ‘slow release’ toedieningsvorm als onderhoudsbehandeling bij matige tot ernstige, chronische pijn (Jegu *et al*, 2011). De in Nederland geregistreerde parenterale morfineproducten betreffen conventionele morfine HCl-injecties. De in Nederland geregistreerde ‘slow release’ morfinepreparaten

omvatten morfinesulfaattabletten met verlengde afgifte, capsules met gereguleerde afgifte, morfinesulfaat in retardtabletten en morfine HCl in retardtabletten (www.cbg-meb.nl; data april 2013).

Voor het oraal toe te dienen semi-synthetische morfinomimeticum hydromorfon is een stap extra gezet: dit produkt is in de Verenigde Staten geregistreerd als toedieningsvorm in de OROS® osmotische tablet ontwikkeld door ALZA Corp (Exalgo®, Goforth, 2010) (figuur 4). De OROS® osmotische tablet bestaat uit verschillende compartimenten ('layers'), omhuld door een semipermeabele membraan, en is zodanig innoverend dat er op verschillende Anselmus Colloquia aandacht aan is besteed.



Figuur 4. Ontwerp van de OROS osmotische tablet met hydromorfon, en plasmaconcentraties van hydromorfon na herhaald doseren van 16 mg éénmaal daags hydromorfon als OROS in 18 gezonde vrijwilligers, vergeleken met 4 mg als conventioneel oraal hydromorfon met onmiddellijke afgifte (gebaseerd op Gupta en Sathyan, 2007).

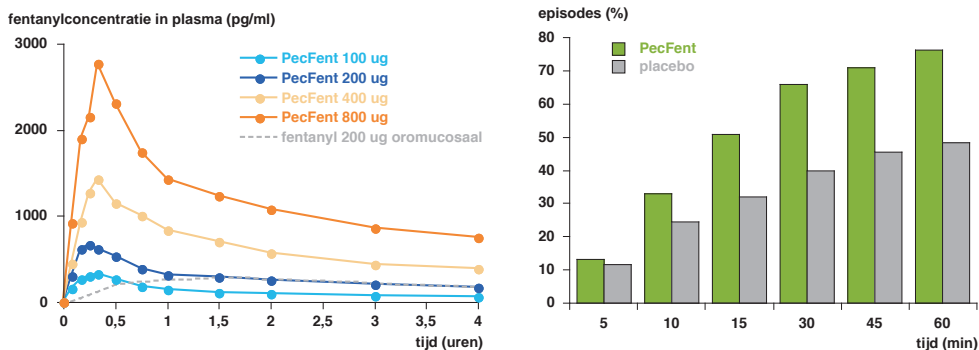
Een 'push layer' met een osmotisch middel of een wateropnemend polymeer neemt water op vanuit de darminhoud, en geeft door zwelling druk, waardoor een 'drug layer' met het geneesmiddel op gecontroleerde wijze wordt leeggedrukt (Fokkens, 1989; Junginger, 1993; Frijlink, 2009, Jain *et al*, 2011). Door constante geneesmiddelafgifte in de tijd wordt hydromorfon uit Exalgo® voornamelijk vanuit het colon opgenomen. Vanwege absorptie laag in de darm is de interactie tussen hydromorfonafgifte en alcohol- of voedselinname bij gebruik van de OROS® kleiner dan na orale inname van hydromorfon als 'extended release' capsule (Walden *et al*, 2007; Colozzi en Mattia, 2010).

Naast Exalgo® wordt het OROS®-systeem in een aantal andere producten toegepast, zoals in Procardia XL®, Ditropan XL®, Concerta® en Adalat®. Een eerdere toepassing van het OROS®-systeem, namelijk Osmosin® voor gecontroleerde afgifte van indomethacine, had een kort commercieel leven, en werd in 1983 teruggetrokken vanwege verhoogd risico op maag- en darmbijwerkingen.

Een bijzondere plaats neemt het orale combinatieproduct Embeda in, dat morfinesulfaat presenteert in combinatie met de antagonist naltrexonsulfaat, in 'extended release' capsules (Badalamenti *et al*, 2012). De antagonist naltrexon komt pas uit de toedieningsvorm vrij bij het tegen het gebruiksvoorschrift in vermalen van de 'extended release' capsules voor bijvoorbeeld intraveneuze injectie, en gaat in die situatie euforie tegen. De intentie van deze toedieningsvorm met combinatietherapie is daarmee tweeledig, namelijk pijnstilling met morfine, en ontmoediging van manipulatie van de toedieningsvorm voor andere doelstellingen dan pijnstilling. Embeda is niet in Nederland geregistreerd.

De situatie betreffende transdermaal toe te passen morfinomimetica bij pijnbestrijding is verwarrend. Men spreekt over 'morfinepleisters', maar deze pleisters bevatten fentanyl of buprenorfine, en geen morfine (Wolff *et al*, 2012). Ondanks het succes van de door Galenus (129-200 AD) beschreven opium 'patch' (Harrison *et al*, 2012) en meer recente aanmoedigende publikaties omtrent transdermaal morfine (Westerling *et al*, 1994; Inui *et al*, 2012) heeft de ontwikkeling van fentanyl- en buprenorfinepleisters prioriteit gekregen boven die van de morfinepleister met echte morfine. De grotere sterkte ('potency') van deze stoffen ten opzichte van morfine zal aan deze voorkeur hebben bijgedragen.

Vanwege de tijd die nodig is voor afgifte en transdermale opname, is de opioïdpleister niet geschikt voor het effectief couperen van plotselinge, hevige pijn ('doorbraakpijn'). Injecties zijn dan geïndiceerd, maar de farmaceutische technologie heeft prettiger en handiger toedieningsvormen gebracht, zoals de fentanylcitraat-neussprays in fosfaatbuffer en op basis van pectine, sublinguaal fentanylcitraat als tablet, buccaal fentanylcitraat per muco-adhesieve tablet of per film, en oromucosaal fentanylcitraat als zuigtablet (Mercadante, 2012; Mystakidou *et al*, 2011). In deze serie van toedieningsvormen met mucosale opname van fentanyl is de nasale spray op basis van pectine een speciale vermelding waard. Deze spray (in Nederland geregistreerd als PecFent®) bevat pectine met lage graad van methoxylering. In contact met de mucosa binden Ca²⁺-ionen uit de mucosale vloeistof de carboxylgroepen van pectineketens en vormen een driedimensionaal netwerk dat gelvorming geeft. Uit deze gel wordt fentanyl vertraagd afgegeven (Watts en Smith, 2009). Bij dezelfde dosering van 200 µg fentanyl bereikt PecFent® sneller een hogere piekconcentratie in het bloed dan oromucosaal toegediend fentanylcitraat, en het produkt geeft een hogere biologische beschikbaarheid (figuur 5) (PecFent®, Summary of Product Characteristics, www.ema.europa.eu, bezocht april 2013). PecFent geeft een vermindering van pijn vanaf 5 minuten na dosering.



Figuur 5. Gemiddelde plasmaconcentraties van fentanyl na éénmalige intranasale dosering van fentanyl (100, 200, 400 of 800 µg) als PecFent, in vergelijking met oromucosaal fentanyl (200 µg) als citraat (links), en percentage van de episodes met verminderde doorbraakpijn na PecFent® of placebo, in 114 patiënten (rechts) (gebaseerd op data in PecFent®, Summary of Product Characteristics, www.ema.europa.eu, bezocht april 2013).

Verlichting van pijn is misschien de oudste drijfveer van de mens om op zoek te gaan naar 'medicinale' hulp. De ontwikkeling van de farmacotherapie bij pijn vanaf de oudste 'materia medica' tot op heden illustreert de permanente rol van de toedieningsvorm bij het maximaal benutten van de mogelijkheden van een werkzaam bestanddeel.

Samenvatting

Elk geneesmiddel wordt voorgeschreven vanwege het werkzame bestanddeel en staat onder die naam bekend, maar het werkzame bestanddeel alleen maakt geen geneesmiddel. Het is de toedieningsvorm die het werkzame bestanddeel vleugels geeft, en het partnerschap tussen werkzaam bestanddeel en toedieningsvorm vormt de basis voor succesvolle farmacotherapie. Het ontwerp van en de keuze voor een toedieningsvorm kunnen zeer uiteenlopende doelen dienen, van het maskeren van smaak tot de ambitie van de intraveneus geïnjecteerde 'magic bullet' die alleen kwade cellen doodt. Het indicatiegebied 'pijnbestrijding' geeft prachtige voorbeelden van de rol van de toedieningsvorm in de geneeskunde, vrijwel altijd gericht op het optimaal aanbieden van het werkzame bestanddeel, maar ook met een voorbeeld van het farmaceutisch-technologisch verstoppen van een 'antidotum'. Het verpakken van een werkzaam bestanddeel, ooit begonnen met plantaardig mengsels in een lang vervlogen verleden, zien we zich ontwikkelen tot op vandaag, geïllustreerd met een nasaal produkt voor snelle, injectievrije pijnbestrijding gebruikmakend van plantaardig pectine. Aan de horizon tekent zich nog veel meer af.

Referenties

Adams M, Berset C, Kessler M, Hamburger M. Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders - a survey of European herbals from the 16th and 17th century. *J Ethnopharmacol* 2009; 121: 343-59.

Badalamenti VC, Buckley JW, Smith ET. Safety of EMBEda (morphine sulfate and naltrexone hydrochloride) extended-release capsules: review of postmarketing adverse events during the first year. *J Opioid Manag* 2012; 8: 115-25.

Banks WA. Brain meets body: the blood-brain barrier as an endocrine interface. *Endocrinol* 2012; 153: 4111-9.

Borlongan CV, Glover LE, Sanberg PR, Hess DC. Permeating the blood brain barrier and abrogating the inflammation in stroke: implications for stroke therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3670-6.

Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 5391-3.

Burnett JC, Rossi JJ. RNA-based therapeutics: current progress and future prospects. *Chem Biol* 2012; 19: 60-71.

Calixto JB, Beirith A, Ferreira J, Santos AR, Filho VC, Yunes RA. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother Res* 2000; 14: 401-18.

Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubrane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K. FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmol* 2012; 119: 2125-32.

Christoforidis JB, Chang S, Jiang A, Wang J, Cebulla CM. Intravitreal devices for the treatment of vitreous inflammation. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 126463.

Cole AT, Hudson N, Liew LC, Murray FE, Hawkey CJ, Heptinstall S. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 187-93.

Coluzzi F, Mattia C. OROS® hydromorphone in chronic pain management: when drug delivery technology matches clinical needs. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 1072-84.

Crommelin DJA. Ontwerp en productie van gentherapie. In: Kadir F, Fokkens JG, van Hoogdalem EJ, samenstellers. *Therapie aan gene zijde; technologische en therapeutische aspecten van gentherapie*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 1998.

Crommelin DJ, Florence AT. Towards more effective advanced drug delivery systems. *Int J Pharm* 2013 Feb 13. doi:pii: S0378-5173 (013)00155-5.

De Boer AG, Gaillard PJ. De hersenen als de ultieme target. In: Hoogendoorn KH, van Bommel EMG, samenstellers. *Reis door het lichaam; drug targeting*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2003.

De Boer C. Van pathofysiologie naar therapie met bijzondere eiwitten.....antilichamen. In: van Bommel EMG, van Hoogdalem EJ, samenstellers. *Grote moleculen, grote beloften; de wereld van de biofarmaca*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2008.

- De Vries IJM.** Immunotherapie tegen kanker. In: van Hoogdalem EJ, Hoogendoorn KH, samenstellers. Kanker, over leven; nieuwe inzichten in de oncologie. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2011.
- Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH 2nd.** Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci* 2010; 99: 1654-73.
- Fidder HH.** Pathofysiologie van de darm en de behandeling van inflammatoire darmziekten. In: van Paassen AMI, Tukker JJ. Oraal 'en route'; toedieningsvormen voor en door het maagdarmkanaal. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2009.
- Fokkens JG.** Orale toedieningsvormen met gereguleerde afgifte: technologische aspecten. In: Orale toedieningsvormen met gereguleerde afgifte. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 1989.
- Frijlink HW, de Boer AH.** Insulinetoediening: wat moet en wat kan? In: Tukker JJ, Hoogendoorn KH, samenstellers. Diabetes – metabool syndroom; type of hype? Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2007.
- Frijlink HW.** Maken en breken: principes en toepassing van orale toedieningsvormen met een gecontroleerde afgifte. In: van Paassen AMI, Tukker JJ. Oraal 'en route'; toedieningsvormen voor en door het maagdarmkanaal. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2009.
- Geldenhuis WJ, Allen DD.** The blood-brain barrier choline transporter. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2012; 12: 95-9.
- Goforth HW.** Hydromorphone-OROS formulation. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1207-14.
- Gupta S, Sathyan G.** Providing Constant Analgesia with OROS® Hydromorphone. *J Pain Sympt Management*, 2007; 33: S19-S24.
- Gurib-Fakim A.** Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med* 2006; 27: 1-93.
- Guzman-Aranguel A, Colligris B, Pintor J.** Contact lenses: promising devices for ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 189-99.
- Harrison AP, Hansen SH, Bartels EM.** Transdermal opioid patches for pain treatment in ancient Greece. *Pain Pract* 2012; 12: 620-5.
- Hommes D.** Behandeling van inflammatoire darmziekten anno 2002. In: Hoogendoorn KH, Tukker JJ, samenstellers. Alarm in de darm; therapie van lagedarmziekten. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2002.

Hoogendoorn KH, Tukker JJ, samenstellers. Farmaca met een luchtje? Verschuivende toepassingen van de pulmonale route. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2001.

Hoogendoorn KH, van Paassen AMI, samenstellers. Hormonen op de balans; een (patho)physiologische plaatsbepaling van hormoonpreparaten. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2004.

Humbert O, Davis L, Maizels N. Targeted gene therapies: tools, applications, optimization. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2012; 47: 264-81.

Inui N, Kato T, Uchida S, Chida K, Takeuchi K, Kimura T, Watanabe H. Novel patch for transdermal administration of morphine. *J Pain Symptom Manag* 2012; 44: 479-85.

Jain D, Raturi R, Jain V, Bansal P, Singh R. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. *Biomatter* 2011; 1: 57-65.

Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 832-43.

Jiskoot W, Hoogendoorn KH. Formulering van biofarmaca: simpele oplossingen, complexe analyses. In: van Bommel EMG, van Hoogdalem EJ, samenstellers. Grote moleculen, grote beloften; de wereld van de biofarmaca. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2008.

Junginger H. Geneesmiddelsturing in de tijd via pulsatiele afgifte. In: Kadir F, Tukker JJ. Bioritmen en farmacotherapie. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 1993.

Kompella UB, Kadam RS, Lee VH. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv* 2010; 1: 435-56.

Kruyt M. Van botbehandeling tot botvervanging. In: van Bommel EMG, Oussoren C, samenstellers. Broze botten en gevoelige gewrichten; farmacotherapie van skeletaandoeningen. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2012.

Lavik E, Kuehn MH, Kwon YH. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye (Lond)* 2011; 25: 578-86.

Lehr CM. Sturen naar de lage darm. In: Hoogendoorn KH, Tukker JJ, samenstellers. Alarm in de darm; therapie van lagedarmziektes. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2002.

Maricic MJ. Oral calcitonin. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 80-5.

Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012; 72: 181-90.

Mystakidou K, Panagiotou I, Gouliamos A. Fentanyl nasal spray for the treatment of cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1653-9.

- Rave K, Potocka E, Heinemann L, Heise T, Boss AH, Marino M, Costello D, Chen R.** Pharmacokinetics and linear exposure of AFRESA compared with the subcutaneous injection of regular human insulin. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 715-20.
- Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, Boddu SH, Mitra AK.** Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm* 2013; 447: 75-93.
- Rustin MH.** Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012; 167 Suppl 3: 3-11.
- Schellens JHM.** Biofarmacon z.k.m. diagnosticum voor geïndividualiseerde therapie. In: van Bommel EMG, van Hoogdalem EJ, samenstellers. *Grote moleculen, grote beloften; de wereld van de biofarmaca*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2008.
- Schiffelers RM.** Van pathofysiologie naar therapie met.....nucleïnezuren. In: van Bommel EMG, van Hoogdalem EJ, samenstellers. *Grote moleculen, grote beloften; de wereld van de biofarmaca*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2008.
- Schlag PM, Benhidjeb T, Stroszczynski C.** Resection and local therapy for liver metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 299-317.
- Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK.** Eudragit: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10: 131-49.
- Tukker JJ, Sam AP,** samenstellers. *Hormonale behandeling van (post)menopausale klachten; technologische principes en therapeutische toepassingen van hormoonpreparaten*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 1991.
- Tukker JJ, van Hoogdalem EJ,** samenstellers. *Pijn lijden; behandeling van chronische pijn bij niet-maligne aandoeningen*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 1996.
- Van den Bemt BJE.** De toekomstige behandeling van reumatoïde artritis. In: Tukker JJ, Oussoren C, samenstellers. *Reuma, een gew(r)ichtige familie; pathofysiologie en behandeling*. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 2010.
- Van der Maaden K, Jiskoot W, Bouwstra J.** Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. *J Control Rel* 2012; 161: 645-55.
- Van Hoogdalem EJ, de Boer AG, Breimer DD.** Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokin* 1991a; 21: 11-26.
- Van Hoogdalem EJ, de Boer AG, Breimer DD.** Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part II. Clinical applications of peripherally acting drugs, and conclusions. *Clin Pharmacokin* 1991b; 21: 110-28.

Van Hoogdalem EJ, Tukker JJ, samenstellers. Pijn lijden; diagnostiek en behandeling van hoofdpijn. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 1997.

Van Hoogdalem EJ, Tukker JJ, samenstellers. Pijn lijden; zorg bij de terminale patiënt. Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium; 1999.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-91.

Walden M, Nicholls FA, Smith KJ, Tucker GT. The effect of ethanol on the release of opioids from oral prolonged-release preparations. *Drug Dev Ind Pharm* 2007; 33: 1101-11.

Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6: 543-52.

Westerling D, Höglund P, Lundin S, Svedman P. Transdermal administration of morphine to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 571-6.

Wolff RE, Aune D, Truylers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, Kleijnen J. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 833-45.

Zhang K, Zhang L, Weinreb RN. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 541-59.

Zwingenberger S, Nich C, Valladares RD, Yao Z, Stiehler M, Goodman SB. Recommendations and considerations for the use of biologics in orthopedic surgery. *BioDrugs* 2012; 26: 245-56.

PROF. DR H VROMANS



Herman Vromans (1958) studeerde farmacie aan de RUG alwaar hij promoveerde op een farmaceutisch technologisch onderzoek. Hij werkte 21 jaar bij de farmaceutische industrie (resp. Organon, Schering Plough, MSD) in verschillende functies. Als zodanig was hij verantwoordelijk voor het ontwikkelen van nieuwe processen (FSH-lyospheres, extrusie) en betrokken bij de produktontwikkeling en marktintroductie van onder andere Puregon™ en de NuvaRing®. In 1998 werd hij hoofd van de formuleringsafdeling van Organon. Twee jaar later werd hij benoemd tot bijzonder hoogleraar farmaceutische technologie aan de Universiteit Utrecht. Medio 2011 verliet hij de industrie. Momenteel is hij gewoon hoogleraar, belast met de leerlijn Biofarmacie en Farmaceutische Technologie. Daarnaast is hij verantwoordelijk voor de productinnovatie binnen de apotheek van het UMC Utrecht, is associate partner van Eagle Rock Life Sciences consultants en werkt met diverse kleine bedrijven samen aan diverse productontwikkelingen.

ORALE TOEDIENINGSVORMEN: ZELFS DE FARMACA VERVETTEN!

H Vromans

Vrij snel na de geboorte krijgt de mens zijn eerste voeding in de vorm van moedermelk. In deze voeding zitten de benodigde nutriënten: koolhydraten, vetten en eiwitten. Geen van deze stoffen wordt zonder meer in de darm opgenomen. Lactose wordt gesplitst door het enzym lactase tot de twee monosacchariden glucose en galactose die op hun beurt actief door de darmwand worden getransporteerd. De eiwitten worden door proteases teruggebracht tot kleine peptiden en aminozuren, die eveneens actief worden opgenomen. De wateronoplosbare vetten volgen een complex opnamemechanisme. Hier spelen niet alleen de lipases een rol, maar is solubilisatie door galzouten en fosphatidylcholine noodzakelijk. Het uiteindelijke opnameproces in de darmwand is nog steeds een punt van onderzoek.

Bij de geboorte is de mens dus al gebouwd om zijn voedingsstoffen oraal binnen te krijgen. Geneesmiddelen worden daarom bij voorkeur ook oraal gegeven. Verreweg de meeste van deze middelen zijn bedoeld voor centrale werking en het is derhalve van belang dat het middel de systemische circulatie ook inderdaad bereikt. Daartoe dient er uiteraard opname in het maagdarmkanaal plaats te vinden. Bij de meeste geneesmiddelen is hier echter geen sprake van een actief opnameproces, zoals bij de eerder genoemde voedselbestanddelen.

In Nederland krijgt elke zuigeling vitamine K toegediend na de geboorte. Reden hiervoor is het voorkómen van bloedingen (incidentie 1:10.000) die veroorzaakt worden door een tekort aan vitamine K dat voorkomt bij een gering aantal kinderen. Helaas is het zo dat preventief doseren van vitamine K soms onverwacht ineffectief blijkt in het voorkómen van bloedingen. Van Hasselt (2009a) heeft aangetoond dat dit te maken heeft met het ontbreken van galzouten in de darm van de betreffende zuigelingen. Vitamine K is een vetoplosbare vitamine en wordt door de galzouten in de darm van de mens gesolubiliseerd. Wanneer galzouten afwezig zijn, kan de lipofiele vitamine niet door de mucus heen diffunderen en kan er geen opname plaatsvinden. Wanneer galzoutdeficiënte kinderen een solubilisaat van vitamine K in galzouten en lecithine (Konakion™) toegediend krijgen, blijft opname echter ook uit. Onderzoek door Van Hasselt *et al* (2009b) heeft uitgewezen dat dit te maken heeft met de pK_a van galzouten. In het zure milieu van de maag wordt de geladen carboxylgroep van de galzouten geprotoneerd en vallen de micellen uiteen. Blijkbaar blijft adequate solubilisatie in de neutrale darm achterwege.

Opname in de darm omvat het oplossen van de werkzame stof in de inhoud van het darmlumen en de daaropvolgende permeatie door de darmwand. Opname in de darm kan middels een actief proces verlopen, zoals hierboven al aangegeven, maar geschiedt voor de meeste geneesmiddelen op een passieve manier, dit wil zeggen door middel van diffusie. Dit proces is beschreven door de diffusiewetten van Fick, waarbij we ons vanwege de eenvoud beperken tot de eerste wet (zie kader).

eerste diffusiewet van Fick:

$$\Phi = DA \Delta C / \Delta x$$

waarbij Φ staat voor de stofstroom (mol/m²s), D is de diffusiecoëfficiënt (m²/s),

A het oppervlak (m²), en $\Delta C / \Delta x$ is de concentratiegradiënt (mol/m³).

De diffusiecoëfficiënt D wordt gegeven door de Stokes-Einstein-vergelijking:

$$D = \kappa T / 6\pi\eta r$$

waarbij κ de Boltzmann-constante is, T de absolute temperatuur (K), η de viscositeit, en r de straal van het deeltje.

Het is duidelijk dat de diffusie afhankelijk is van de concentratiegradiënt. Hoe groter de gradiënt, hoe sterker de diffunderende stofstroom. Wanneer een stof dus direct en volledig oplost in de darminhoud, zal optimale opname mogelijk zijn, op voorwaarde dat de permeabiliteit van de darmwand groot genoeg is. Wanneer de stof daarentegen matig of slecht oplost, zal de diffusiestroom beperkt worden door een kleine concentratiegradiënt. Uit de wet van Fick volgen daarmee de twee parameters die voor opname relevant zijn: de concentratiegradiënt dan wel de oplosbaarheid van de stof alsmede de diffusiviteit van de stof door de darmwand. Deze twee aandachtspunten zullen achtereenvolgens worden besproken.

Oplosbaarheid

In de biofarmacie is oplosbaarheid eerder een relatief dan een absoluut begrip. Het is niet de stoffeigenschap als zodanig die van betekenis is, maar de mate waarin de *gedoseerde hoeveelheid* in oplossing gaat *in de daartoe beschikbare hoeveelheid vloeistof*. Wanneer de totale dosis van een geneesmiddel in de darmvloeistof kan oplossen, dan geldt dit als een biofarmaceutisch goed oplosbare stof, ongeacht of de absolute oplosbaarheid nu in de microgrammen- of de milligrammenrange zit. Als vuistregel

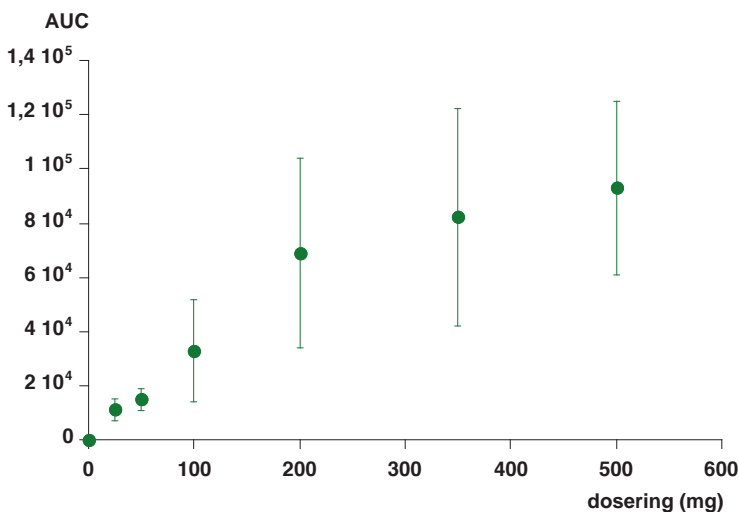
hanteert men voor de in de maag/darm beschikbare hoeveelheid vloeistof een hoeveelheid van 250 ml. Het zogenaamde dosisgetal D_0 wordt gedefinieerd als:

$$D_0 = Q / V \cdot C_s$$

waarbij Q de dosering is, V het beschikbare volume waarin kan worden opgelost (en geschat op 250 ml), en C_s de oplosbaarheid van de stof in de vloeistof. Wanneer de dosering Q veel hoger is dan de hoeveelheid stof die kan oplossen (VC_s), dan spreken we over slecht oplosbare stoffen. Wanneer $D_0 > 10$, dan is de oplosbaarheid vaak beperkend voor opname.

Een aantal kanttekeningen is hier op zijn plaats:

- het moge duidelijk zijn dat biofarmaceutische oplosbaarheid geen pure stoffeigenschap is. Het is de dosering die hier van belang is. Een reguliere dosis dexamethason van 10 mg is biofarmaceutisch goed oplosbaar ($D_0 = 0.5$), terwijl een dosis van 300 mg als slecht oplosbaar geldt ($D_0 = 13$). Dit resulteert in een afwijking van de dosislineariteit. Dit fenomeen wordt geïllustreerd in figuur 1. Hier is een formulering van een slecht oplosbare stof in oplopende doseringen gegeven aan vrijwilligers. De hoeveel geabsorbeerd is uitgedrukt als de AUC. Het is duidelijk dat bij hogere doseringen een beperking in opname geconstateerd wordt.



Figuur 1. Beschikbaarheid als functie van de orale dosering van een experimentele stof met de karakteristieken: $\log P = 5.5$, oplosbaarheid $3 \mu\text{g/ml}$, $D_0 = 130$ bij een dosering van 100 mg en $D_0 = 650$ bij 500 mg.

- naast de geconstateerde afwijking in dosisproportionaliteit toont figuur 1 ook een grote variatie in beschikbaarheid (te zien aan de grote standaardafwijkingen). Dit is een direct gevolg van de inter- en intra-individuele variatie in verblijftijd van de darminhoud. Hoe trager de passage, hoe meer tijd er is voor opname. De beschikbaarheid van slecht oplosbare stoffen kan dus sterk afhankelijk zijn van de verblijftijd in de darm.
- de darminhoud bestaat uiteraard niet uit puur water. Zoals eerder aangegeven bevat de darm solubiliserende stoffen, die de oplosbaarheid van verbindingen kunnen verhogen. Ook voedsel kan het oplossen beïnvloeden, zowel positief als negatief. Het oude antischimmelmiddel griseofulvine ($D_0 = 250$, $\log P 2.7$) stond vroeger al bekend als een stof met enorme variabiliteit in opname. Bij dit middel wordt inname samen met vetrijk voedsel aanbevolen omdat daarmee de beschikbaarheid aanzienlijk wordt verhoogd. Dit zogenaamde voedsel-effect kan de beschikbaarheid van een geneesmiddel erg variabel en daarmee onzeker maken. De beschikbaarheid van de modelstof in figuur 1 wordt met een factor 3-4 verhoogd in aanwezigheid van voedsel, zonder overigens in volledige beschikbaarheid te resulteren. Aard en samenstelling van voedsel doen er in zo'n situatie toe. Overigens is het ook zo dat voedselinname als zodanig het in de darm beschikbaar komen van galzouten initieert.

Permeabiliteit

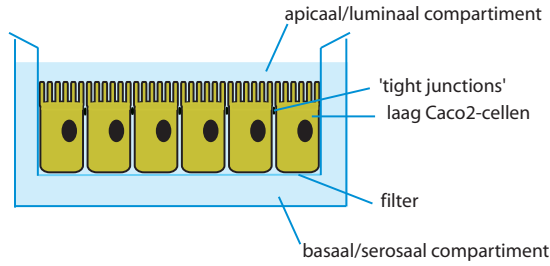
De permeabiliteit van de darmwand voor een stof is voor een groot deel afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van die stof. Dit is bekend geworden als de Lipinski-regels van 5 (zie kader).

de regels van Lipinski (naar Lipinski *et al*, 2001)

Volgens Lipinski 'gehoorzamen' oraal beschikbare stoffen aan minstens drie van de volgende vier criteria:

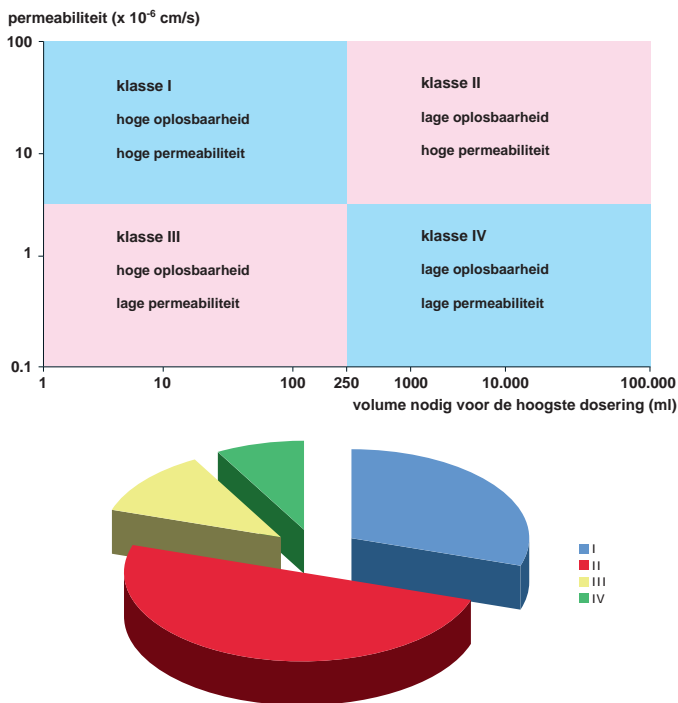
- niet meer dan 5 waterstofbrugdonoren (stikstof- of zuurstofatoom met één of meerdere waterstofatomen)
- niet meer dan 10 waterstofbrugacceptoren (stikstof of zuurstof)
- een molecuulgewicht lager dan 500 Dalton
- een octanol-waterpartiticoëfficiënt $\log P$ niet hoger dan 5

De regels zijn later wat verder uitgebreid waarbij er eisen aan het aantal draaibare bindingen in het molecuul en de grootte van het polair oppervlak worden gesteld.



Figuur 2. Caco2-model voor permeabiliteitsmetingen (naar Shah et al, 2006). Voor stoffen met lage permeabiliteit geldt een permeatiesnelheid van $< 10^{-6}$ cm/s, voor hoge permeatie $> 10^{-5}$ cm/s.

Naast de vuistregels van Lipinski worden er ook wel permeabiliteitsmetingen uitgevoerd, waarbij meestal coloncellen worden gebruikt, het zogenaamde CaCo2-model (zie figuur 2). Men onderscheidt hiermee stoffen met hoge en lage permeabiliteit. Amidon (Löbenberg en Amidon, 2000) heeft het *biofarmaceutisch classificatie systeem* (BCS) opgesteld (zie figuur 3).

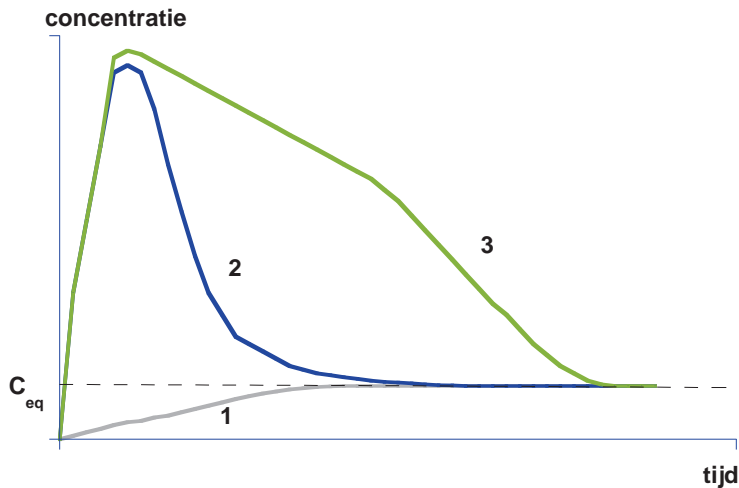


Figuur 3. Boven: het Biopharmaceutisch Classificatie Systeem (BCS) en beneden: de verdeling van experimentele stoffen binnen de klassen van het BCS (naar Löbenberg en Amidon, 2000).

In dit systeem worden stoffen onderscheiden naar oplosbaarheid en permeabiliteit. Niet onlogisch wanneer men bedenkt dat dit de belangrijkste parameters zijn uit de wet van Fick. Met het BCS kan de apotheker of formuleerder inzicht krijgen in de biofarmaceutische eigenschappen van een stof. Het kan onder andere behulpzaam zijn in het vaststellen of bij ontwikkeling of wijziging van een formulering een bioequivalentiestudie noodzakelijk is. Afgeleid hiervan kan men een inschatting maken in hoeverre een bestaand product gevoelig is voor verandering van samenstelling of van toedieningsvorm (zoals bijvoorbeeld bij het malen van tabletten - Vromans, 2012). De laatste twintig jaren is de farmaceutische wereld in toenemende mate geconfronteerd met actieve farmaceutische stoffen die gebrekkige biofarmaceutische eigenschappen bezitten (zie ook figuur 3b). Met name de oplosbaarheid van stoffen is een aandachtspunt geworden. Slechte wateroplosbaarheid gaat vaak samen met een hoge log P (partitiecöefficient). Stoffen met een hoge log P lossen vele malen beter op in vet dan in waterig milieu. Waren het vroeger de stoffen zoals griseofulvine met een log P van 3 à 4 die als behoorlijk lipofiel golden, tegenwoordig zijn waarden van 6-8 niet ongebruikelijk. Was het in de geneesmiddelontwikkeling rond 1990 nog zo dat formuleringsproblemen van geneesmiddelen zelden de ontwikkeling van een product verhinderden, tegenwoordig is dit oplosbaarheidsprobleem steeds vaker een shop-stopper. Het is daarom niet verwonderlijk dat de farmaceutische technologie zich op dit onderwerp heeft gestort. Zonder geheel uitputtend te zijn, zal hier een overzicht worden gegeven van de benaderingen. In dit artikel wordt voorbij gegaan aan klassiekere toepassingen zoals zoutvormen. Hoewel dit meestal de eerstekeuzebenaderingen zijn, blijken ze dikwijls niet adequaat.

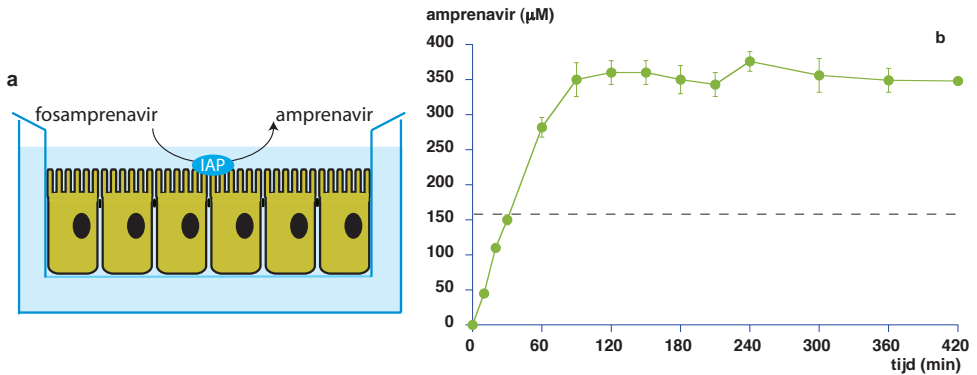
Oververzadiging

De oplosbaarheid van een stof wordt principieel beperkt door de mate waarin de thermodynamisch meest stabiele kristallijne vorm oplost. De meeste farmaceutisch actieve stoffen kennen polymorfie: het vóórkomen van meerdere kristallijne vormen die van elkaar verschillen in fysische eigenschappen zoals de (intrinsieke) oplosbaarheid. Daarnaast bestaat de amorfe (de niet-kristallijne) toestand. Omdat deze vormen thermodynamisch minder stabiel zijn, hebben ze bijvoorbeeld een lagere smeltpunt en een hogere neiging om in oplossing te gaan. Dit wordt de schijnbare oplosbaarheid genoemd. Schijnbaar, omdat de werkelijke oplosbaarheid wordt bepaald door een oplosbaarheidsevenwicht met de meest stabiele kristallijne toestand. In feite is het zo dat aan het grensvlak tussen vaste, *metastabiele* stof en water een oververzadiging heerst. Dit wordt nader geïllustreerd in figuur 4.



Figuur 4. Concentratieverloop bij het in oplossing gaan van een stof in de vorm van kristallijn poeder, een thermodynamisch instabieler poeder en als inclusie. Het kristallijne poeder (1) lost op totdat de verzadigingsconcentratie C_{eq} bereikt is. Wanneer de stof als amorf poeder, of vanuit solid dispersion of lipide formulering (2) wordt opgelost, wordt een hogere concentratie dan de C_{eq} verkregen vanwege de schijnbare oplosbaarheid. Omdat de oplosbaarheid van de stabiele kristallijne toestand C_{eq} echter veel lager is, precipiteert een belangrijk deel van de stof in de vorm van dit stabiele kristal. Deze precipitatie kan worden geremd door kristallisatiereimmers (bijvoorbeeld viscositeitsverhogers zoals HPMC) waardoor de thermodynamisch instabiele conditie langer blijft bestaan, zie 3 (naar: Brouwers et al, 2009).

In de farmaceutische technologie wordt gebruik gemaakt van deze oververzadiging. Een hogere concentratie biedt een hogere drijvende kracht om de stof te laten diffunderen. Overigens is dit meer dan evenredig het geval, omdat we hier niet meer spreken over concentraties maar over thermodynamische activiteit. De situatie is thermodynamisch zo ongunstig dat de stof welhaast wordt weggedrukt. Het moge daarmee echter ook duidelijk zijn dat een oververzadigde oplossing een sterke neiging zal hebben tot precipitatie, hetgeen zou betekenen dat de gewenste drijvende kracht teniet gedaan zou worden. Er wordt daarom desgewenst gebruik gemaakt van kristallisatiereemmende stoffen die precipitatie voorkomen of vertragen. De technologie behelst daarmee een combinatie van het totstandbrengen en het in stand houden van oververzadiging. Er bestaan allerlei variaties op dit thema. Een voorbeeld is amprenavir (zie figuur 5), dat als fosfaatester wordt gegeven.

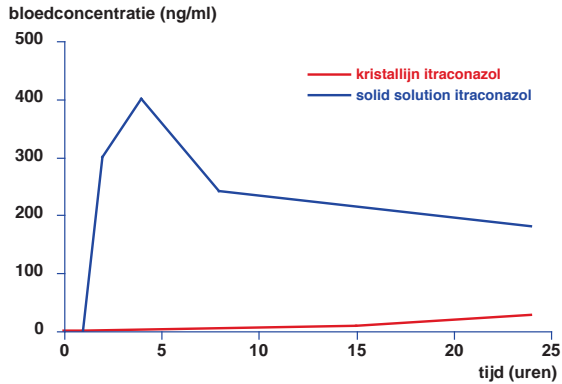


Figuur 5. Fosamprenavir wordt door fosfatases omgezet tot het slecht oplosbare amprenavir zodat een oververzadigde conditie ontstaat aan het apicale membraan in de darm (a). Hierdoor stijgt de concentratie van vrij amprenavir tot ver boven de maximale oplosbaarheid (stippellijn in b). Amprenavir: log P 2.5, oplosbaarheid 50 µg/ml, $D_o = 12$ (naar: Brouwer et al, 2007).

Als zodanig is de stof oplosbaar, maar door de lading van de fosfaatgroep kan het niet makkelijk door het membraan diffunderen. Aan de apicale kant van het membraan van de enterocyt bevinden zich echter fosfatases die in staat zijn om de fosfaatgroep van de stof af te splijten waarna het vrije, slecht wateroplosbare amprenavir vrijkomt in een oververzadigde toestand.

Solubilisatie

Oplosbaarheidsbevorderende stoffen worden al lang toegepast in vaste toedieningsvormen. Een voorbeeld is de zetpil met diazepam. Diazepam komt slecht uit een vette basis en wordt daarom in polyethyleenglycol geformuleerd. Daarmee hebben we, afhankelijk of de stof volledig is opgelost in PEG, een zogenoemde *solid dispersion* of een *solid solution*. Eenzelfde toepassing vindt plaats in orale toedieningsvormen. Een voorbeeld is itraconazol, zie figuur 6. Het mechanisme van afgifte is gebaseerd op het feit dat de stof goed oplost in de geconcentreerde PEG-oplossing die zich in de stilstaande waterlaag om de vaste stof heen bevindt. Daarmee kan een hoge concentratie opgeloste stof worden gecreëerd. Naarmate de stof zich door diffusie verder verwijderd van de tablet zal de concentratie van de PEG afnemen. De oplosbaarheid voor de stof zal daarmee afnemen en tenslotte kan er een oververzadigde conditie voor de farmaceutisch actieve stof ontstaan.



Figuur 6. Beschikbaarheid van kristallijn itraconazol tegenover die van de solid solution in beagles, 10 mg/kg. Itraconazol: log P 5.5, wateroplosbaarheid 9.6 µg/ml, $D_o = 40$.

Lipide toedieningsvormen

Een stof met een lage wateroplosbaarheid heeft dikwijls (maar zeker niet altijd) een hoge log P. De oplosbaarheid in vetten is dan vaak aanzienlijk. In plaats van vetrijk voedsel te adviseren, zoals dat bij griseofulvine wordt gedaan, worden lipide formuleringen gebruikt. Met de verwerking in zo'n lipide formulering beoogt men niet alleen de beschikbaarheid te verhogen, maar ook het voedeffect te minimaliseren. Lipide formuleringen worden geklassificeerd in het zogenaamde *lipid formulation classification system* (tabel 1) waarin een variëteit aan formuleringen wordt gevangen.

form. type	materialen	karakteristieken	voordelen	nadelen
type 1	oliën zonder surfactant (bijvoorbeeld tri-, di- en monoglyceriden)	dispergeren niet, moeten verteerd worden	simpele, goede verwerking in capsules	weinig mogelijkheden tot verwerking tenzij sterk lipofiel gnm
type 2	oliën en water-oplosbare surfactantia	SEDDS zonder wateroplosbare componenten	geen verlies van oploscapaciteit bij dispergeren	troebele o/w-dispersie (0.25 - 2 µm)
type 3	oliën, surfactantia, cosolvents (zowel oplosbaar als onoplosbaar in water)	SEDDS/SMEDDS gevormd met wateroplosbare componenten	(bijna) heldere dispersie; opname zonder vertering	verlies van oploscapaciteit bij dispergeren; moeilijk verteerd
type 4	wateroplosbare surfactantia en cosolvents (geen oliën)	dispergeert tot micellaire oplossing	goede oploscapaciteit voor veel gnm	verliest bij dispersie oploscapaciteit; wordt mogelijk slecht verteerd

Tabel 1. Lipid formulation classification system. SEDDS = Self Emulsifying Drug Delivery System; SMEDDS = Self Micro-Emulsifying Drug Delivery System.

Twee voorbeelden van lipide formuleringen worden gegeven in het kader.

Neoral® (cyclosporine) Novartis

- vloeibare microemulsie in zachte gelatine capsules
- 25 en 100 mg sterkte
- inactieve stoffen: ethanol, maisolie mono-, di- en triglyceriden, propyleenglycol, polyoxol 40 gehydrogeneerde castor olie, DL- α -tocopherol
- biobeschikbaarheid niet beïnvloed door gal. Vermoedelijk is vertering niet nodig voor opname
- AUC neemt 13% af met vette maaltijd
- belangrijkste enzym is CYP3A4; AUC neemt toe met ketoconazol
- cyclosporine: log P = 3, D_o = 10 (25 mg) en 40 (100 mg)

Fortovase® (saquinavir) Roche

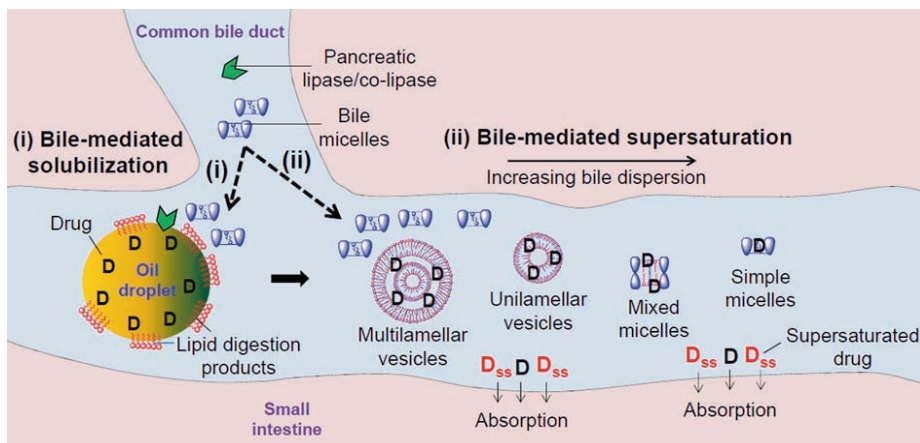
- vloeistof in zachte gelatine capsules
- vrije base van saquinavir, 200 mg
- dosering is 1200mg 3dd = 18 capsules/dag
- inactieve bestanddelen: middenketen mono- en diglyceriden, povidon en DL- α -tocopherol
- AUC neemt 7 x toe na vette maaltijd
- 3.3 x toename in biobeschikbaarheid bij gebruik van saquinavirmesilaat
- belangrijkste enzym is CYP3A4; AUC neemt 20% toe met ritonavir
- saquinavir: log P = 4, D_o = 320

Het ontwikkelen van een lipide toedieningsvorm berust nog voor een belangrijk deel op empirie. Voor verdieping wordt verwezen naar de overzichtsartikel van Porter *et al* (2008). Het in oplossing brengen van de stof is overigens geenszins een garantie voor een goede beschikbaarheid. Dat werd aan het begin van dit artikel al geïllustreerd aan de hand van de vitamine K-toediening aan zuigelingen. Wanneer het kind geen endogene galzouten heeft, dan is het aanbieden van een oplossing van vitamine K in olie noch het geven van een solubilisat effectief. Opname van vetten en vetoplosbare stoffen is voor een deel nog onbegrepen.

moleculgewicht (Da)	450.7
log P	11.71
H-acceptoren	2
H-donoren	0
oplosbaarheid (µg/ml)	< 0.06
D ₀	16000

Tabel 2. Fysischchemische en biofarmaceutische eigenschappen van vitamine K (fytomenadion).

De fysischchemische eigenschappen van vitamine K zijn biofarmaceutisch bijzonder ongunstig (tabel 2). In een ontwikkelingstrajekt zou een experimentele farmacologisch actieve stof met dergelijke eigenschappen waarschijnlijk vrij snel afgeschoten worden. Zowel de oplosbaarheid als de verdere fysischchemische eigenschappen lijken effectieve toediening in de weg te staan. De oplosbaarheid van fytomenadion is dramatisch laag, resulterend in een bijzonder hoge waarde van het dosisgetal. Bij opname van vitamine K wordt gebruik gemaakt van hetzelfde absorptiemechanisme als waarmee de vette componenten uit het voedsel worden geabsorbeerd. De vette vitamine wordt gesolubiliseerd door de galzouten en fosfatidylcholines in de darm. De gevormde micellen moeten vervolgens door de mucuslaag dringen voordat ze de enterocyten bereiken. De mucus wordt ook wel de ongemengde (of stilstaande) waterlaag genoemd, wat vooral duidt op het afwezig zijn van actieve menging. Het stoftransport over deze visceuze laag is daarom een diffusieproces. De grootte van de micellen is van belang: hoe kleiner de micel, hoe sneller het proces (zie eerder de Stokes-Einstein-vergelijking!). De micellen worden niet opgenomen door de enterocyten en het is voor een deel onbegrepen hoe de inhoud van de micel uiteindelijk over het membraan heen komt. Duidelijk is in ieder geval dat het niet de vrije (de niet-ingesloten) fractie vitamine K is die de stofstroom bewerkstelligt, want die is vrijwel nihil. In plaats daarvan zijn er processen die ervoor zorgen dat vitamine K beschikbaar komt. Allereerst wordt de micel gedestabiliseerd door een pH-gradiënt in de mucus. Deze gradiënt wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de Na⁺/H⁺- en Cl⁻/HCO₃⁻-transporters op het apicale membraan van de enterocyt (Shiau, 1990). Doordat de pH meer in de buurt komt van de pK_a van de galzouten, neemt de micelvormende capaciteit af. Voor fosfatidylcholine geldt eveneens dat er destabilisatie optreedt, ditmaal veroorzaakt door een enzymatische stap (Nakano *et al*, 2009). Daarnaast is er een aantal hypothesen waar door verdunningseffecten en/of door het actief wegpompen van galzouten de stof in een oververzadigde toestand achterblijft en zo aan de enterocyten wordt gepresenteerd. Zie ook figuur 7.



Figuur 7. De rol van gal bij lipidevertering en dispersie (naar Yeap et al, 2013).

Het is opmerkelijk dat de fysiologie van de darm in staat blijkt te zijn om stoffen op een passieve manier binnen te krijgen, ook wanneer dit op basis van de biofarmaceutische inzichten op voorhand onmogelijk lijkt te zijn. Meest verrassend daarbij is dat ook hier sprake lijkt te zijn van een oververzadigingstoestand.

Conclusie

Het toedienen van slecht oplosbare stoffen is geen sinecure. Slechte oplosbaarheid is in toenemende mate een aandachtspunt in de geneesmiddelontwikkeling en daarom zijn er diverse formuleringstechnologieën ontwikkeld die hierin tegemoet kunnen komen. Een speciale groep slecht oplosbare stoffen zijn de extreem lipofiele stoffen. Nader onderzoek is nog steeds hard nodig om voor deze categorie op een rationele wijze tot een formuleringconcept te komen. Illustratief hiervoor is dat voor de formulering van vitamine K voor kinderen met galzoutdeficiëntie nog steeds geen oplossing voorhanden is.

Referenties

- Brouwers J, Brewster ME, Augustijns P.** Supersaturating drug delivery systems: the answer to solubility-limited oral bioavailability? *J Pharm Sci* 2009; 98: 2549-2572.
- Brouwers J, Tack J, Augustijns P.** In vitro behavior of a phosphate ester prodrug of amprenavir in human intestinal fluids and in the Caco-2 system: Illustration of intraluminal supersaturation. *Int J Pharm* 2007; 336: 302-309.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy B, Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliver Rev* 2001; 46: 3-26.

Nakano T, Inoue I, Katayama S, Seo M, Takahashi S, Hokari S, Shinozaki R, Hatayama K, Komoda T. Lysophosphatidylcholine for Efficient Intestinal Lipid Absorption And Lipoprotein Secretion in Caco-2 Cells. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 45: 227-234.

Porter CJH, Pouton CW, Cuine JF, Charman WN. Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems. *Adv Drug Del Rev* 2008; 60: 673-691.

Löbenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Europ J Pharm Biopharm* 2000; 50: 3-12.

Shah P, Jogani V, Bagchi T, Misra A. Role of Caco-2 cell monolayers in prediction of intestinal drug absorption. *Biotechnol Prog* 2006; 22: 186-98.

Shiau YF. Mechanism of intestinal fatty acid uptake in the rat; the role of an acidic microclimate. *J Physiol* 1990; 421: 463-474.

Van Hasselt PM. Vitamin K prophylaxis revisited. Focus on risk factors. Utrecht: University of Utrecht; 2009a.

Van Hasselt PM, Janssens GEPJ, Slot TK, van der Ham M, Minderhoud TC, Talelli M, Akkermans LM, Rijcken CJF, van Nostrum CF. The influence of bile acids on the oral bioavailability of vitamin K encapsulated in polymeric micelles. *J Control Release*. 2009b; 133: 161-8.

Vromans H. De problematiek rond malen van tabletten. *MFM* 2012; 1.

Yeap YY, Trevaskis NL, Quach T, Tso P, Charman WN, Porter CJ. Intestinal bile secretion promotes drug absorption from lipid colloidal phases via induction of supersaturation. *Mol Pharm* 2013; 10: 1874-1889.

DR GJ DE HAAN



Gerrit-Jan de Haan (58 jaar) werkt sinds zijn specialisatie in 1989 in de gespecialiseerde epilepsiezorg. Het lijkt op het eerste gezicht een éézijdig onderwerp, maar we begeleiden mensen decennialang, en zijn zo betrokken bij alle ontwikkelingen in een mensenleven. Aan de andere kant spelen we een centrale rol bij de epilepsiechirurgie, waar de nieuwste beeldvormende technieken en intracranieële registraties moeten bepalen of een

resectie van hersenweefsel de epilepsie kan genezen

De Haan heeft zich verdiept in de farmacologie van epilepsie, en is betrokken geweest bij de registratietrials van de anti-epileptica die de laatste decennia op de markt zijn verschenen. Hij combineert dit met kennis van genetica van epilepsie en belangstelling voor de farmacogenetica. Hij is voorzitter van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie.

De Haan is gehuwd en heeft drie studerende zoons en twee schoondochters. Fietsen, schaatsen en een zeilboot vullen de uurtjes die nog overblijven.

SUBSTITUTIE EN ANTI-EPILEPTICA: EEN GELUKKIGE COMBINATIE?

GJ de Haan

Inleiding

Epilepsie is de meest voorkomende neurologische aandoening. Wereldwijd zijn 60 miljoen mensen aangedaan, in Nederland ongeveer 100.000. Jaarlijks wordt bij 5000-8000 mensen boven 14 jaar de diagnose epilepsie gesteld (Kotsopoulos *et al*, 2005). Na de initiële diagnose wordt bij de meeste mensen een medicamenteuze behandeling ingesteld, die bij 66% leidt tot vrijheid van epileptische aanvallen. Er zijn ongeveer 30.000 mensen in Nederland met een refractaire epilepsie.

Diagnostiek

Naar schatting wordt 5% van de bevolking tenminste éénmaal in het leven getroffen door een epileptische aanval (Goodridge en Shorvon, 1983). Het gaat vaker om een gelegenheidsaanval, uitgelokt door alcohol, lichtflitsen of koorts, dan om epilepsie. Andere wegrakingen komen vaker voor. De incidentie van syncope (flauwvallen) is bijvoorbeeld 20 x hoger dan die van epileptische aanvallen (Soteriades *et al*, 2002). De diagnose epilepsie berust grotendeels op goede aanvalsbeschrijvingen. Helaas schieten deze vaak tekort: de patiënt is meestal buiten kennis en de omstanders zijn vaak te geschokt om een objectief verslag te doen. Epileptische aanvallen ontstaan door een elektrische ontregeling van de cerebrale neuronale netwerken. Een aanval duurt doorgaans enkele seconden tot 2 à 3 minuten en wordt gevolgd door een herstelfase, waarin de cerebrale functies geleidelijk terugkeren. De symptomatologie van de aanval hangt af van de lokalisatie van de epileptische activiteit in de hersenen en van de hoeveelheid cerebraal weefsel dat er bij betrokken is. Zo is bij een gegeneraliseerde aanval per definitie het bewustzijn gedaald.

De diagnose epilepsie wordt gesteld als er tenminste twee, niet geprovoceerde, aanvallen zijn opgetreden of, volgens de nieuwste definitie, als er één aanval is geweest met meer dan 75% kans op een recidief. Een videoregistratie van een aanval kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij de diagnose.

De diagnose wordt ondersteund door een EEG-onderzoek (elektro-encefalogram), waarop de elektrische ontregelingen zichtbaar zijn. Bij gericht zoeken is er bij 90 - 95% van de mensen met een actieve epilepsie epileptische activiteit aanwezig in het EEG. Beeldvorming is onmisbaar voor het stellen van een etiologische diagnose. Met een CT-scan (ComputerTomografie) kunnen grove pathologische afwijkingen (bloedingen

en tumoren) worden uitgesloten. Een MRI-scan (Magnetische Resonantie Imaging) is echter geschikter voor het aantonen van afwijkingen in het hersenparenchym. Subtiele afwijkingen zoals een gliose (verlittekening) of een corticale dysplasie (aanlegstoornis) kunnen alleen met behulp van een MRI worden gezien.

Gevolgen van epilepsie

Een status epilepticus is een relatief zeldzame complicatie van epilepsie, maar komt geregeld voor als eerste aanval. Een status epilepticus bestaat uit een aanval die niet spontaan tot een einde komt. In het begin zijn er heftige trekkingen, maar naarmate de toestand langer aanhoudt, ontstaan steeds meer uitputtingsverschijnselen. Er ontstaat een combinatie van zuurstofgebrek en metabole acidose, waardoor enerzijds de aanvallen steeds moeilijker onder controle zijn te krijgen en er anderzijds cerebrale schade kan ontstaan. Een status epilepticus is een medische noodsituatie. Het is belangrijk om in een vroeg stadium coupeermedicatie te geven zodat een totale metabole ontregeling kan worden voorkomen.

Ongevallen, waaronder fracturen en verwondingen, komen veelvuldig voor bij epilepsie, zeker wanneer de aanvallen niet gepaard gaan met aura's. Omdat de patiënt in veel gevallen buiten kennis is, en geen beschermende handelingen kan verrichten, kunnen verwondingen ernstig zijn. Lennox-Gastaut epilepsie gaat gepaard met onbehandelbare atone aanvallen – een plotseling verlies van spiertonus- met heftige valpartijen en verwondingen tot gevolg.

De psychologische en sociale gevolgen strekken verder. Angst voor de aanvallen kan leiden tot sociale angst en vermijdingsgedrag en een beschermende houding van de omgeving. Ouders van kinderen met epilepsie hebben vaak grote moeite hun kinderen zelfstandigheid bij te brengen. Depressies komen vaak voor, als gevolg van de beperkingen, maar er is ook een gemeenschappelijke biologische basis aanwezig voor epilepsie en depressies. Er lijkt ook een gezamenlijke biologische basis te bestaan voor epilepsie en psychoses. Psychotische verschijnselen kunnen geïsoleerd of gerelateerd aan aanvallen optreden. ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disease) en aan autisme verwante stoornissen komen veel voor.

Leerstoornissen komen voor als gevolg van de onderliggende hersenaandoening of door functiestoornissen op grond van ontregelde epileptische activiteit in het brein (in de vorm van subklinische ontladingen of subtiele kleine aanvallen). Veel kinderen doubleren het schooljaar kort na het stellen van de diagnose epilepsie, of ze moeten uitwijken naar een andere onderwijsvorm. Het geheugen is frequent aangedaan, als

gevolg van de ontladingen of fysiologische veranderingen in de hippocampus. Ook de sederende effecten van de medicatie hebben invloed op de cognitie.

Specifieke encefalopathische effecten van de medicatie zijn zeldzaam. Valproaat-encefalopathie is de meest voorkomende stoornis, en vaak geassocieerd met een hyperammoniaemie (Nanau en Neuman, 2013).

Epilepsie kan leiden tot sociale beperkingen. Autorijden met een klein rijbewijs is slechts toegestaan na een aanvalsvrije periode van 1 jaar. Veel beroepen zijn voor mensen met epilepsie niet of zeer beperkt toegankelijk. Beroepen als politieagent, vrachtwagenchauffeur en functies in het leger of bij de brandweer zijn uitgesloten. Er gelden beperkingen bij het werken in de bouw of met machines in de industrie of bosbouw. En ook werken in de verpleging of in de farmacie kan onmogelijk zijn als gevolg van de aanvallen, of door langdurige concentratiestoornissen die na sommige partiële aanvallen kunnen volgen. Denk bijvoorbeeld aan een apothekersassistente die gedurende een uur na een subtiel verlopende aanval fouten maakt doordat haar concentratie gestoord is, en ze in deze fase het ziekte-inzicht mist.

Behandeling

Inleiding

Vrijwel alle mensen met epilepsie worden medicamenteus behandeld. Daarnaast vindt jaarlijks bij ongeveer 100 mensen een operatieve behandeling plaats. Hierbij wordt eerst het epileptische focus gelokaliseerd door middel van EEG en geavanceerde beeldvormende technieken. Vervolgens wordt bezien of er zich in het te verwijderen weefsel belangrijke hersenfuncties bevinden. Als een operatie mogelijk is, leidt dit in een hoog percentage (70-90%) tot aanvalsvrijheid of een afname van de aanvallen tot aura-verschijnselen. Een tweede alternatieve behandeling is het ketogene dieet, dat sporadisch wordt toegepast bij kinderen met ernstige epilepsievormen. Dit heeft vaak een positief effect op de aanvalsfrequentie en op de cognitieve toestand (alertheid, concentratievermogen). Ten slotte is er de nervus vagus stimulator, een implanteerbare pacemaker, die periodiek de tiende hersenzenuw stimuleert en een positief effect heeft op de aanvallen en bijwerkingen van de medicatie.

Medicamenten

Er zijn ongeveer 30 geregistreerde anti-epileptica. De geschiedenis begon in 1857 met de beschrijving van de anticonvulsieve effecten van bromide door sir Charles Locock. Fenobarbital volgde in 1912. Met de komst van fenytoïne in 1939 en trimethadion (1946) en later ethosuximide (ongeveer 1950) is er een reeks effectieve anti-epileptica

gekomen. Sindsdien bevindt het succesniveau van de anti-epileptica zich omstreeks 33% vrijheid van epileptisch aanvallen. De nieuwere middelen hebben nauwelijks verbetering gegeven in het percentage aanvalsvrije patiënten. Wel is er een afname van de bijwerkingen en zijn er minder interacties dan met de oudere middelen. Wereldwijd is fenobarbital nog steeds het meest gebruikte anti-epilepticum (WHO, 2005), vooral vanwege de gunstige prijskwaliteitverhouding.

Op neuronaal niveau grijpen de anti-epileptica aan op de natriumkanalen, op de remmende GABA (gamma-amino-boterzuur)-interneuronen, op het afremmen van de stimulerende glutamaatreceptoren en de repolariserende kaliumkanalen. Het mechanisme waarlangs anti-epileptica werken die hechten aan de SV2A (botulineneurotoxine)-receptor, en die het koolzuuranhydrase remmen, is niet opgehelderd. Veel effectieve anti-epileptica grijpen aan op meer dan één mechanisme. Bij combinaties van middelen wordt (idealiter) gestreefd naar een 'rationele polytherapie', waarbij verschillende werkingsmechanismen worden gecombineerd.

Farmacovigilantie

Serumspiegelbepalingen zijn voorhanden van alle anti-epileptica. Het belang is vooral aanwezig bij middelen met een niet-lineaire kinetiek (fenytoïne) en middelen met een smalle therapeutische index (fenobarbital, carbamazepine, primidon, valproaat). Ook de bloedspiegelbepaling van lamotrigine, met een brede therapeutische index, wordt zinvol geacht, vanwege de hormonale interacties. Zo kan de lamotrigine-spiegel afnemen bij gelijktijdig gebruik van oestrogenen (Wegner *et al*, 2009). In de zwangerschap stijgt de klaring van lamotrigine met 60-100%, waardoor de spiegel daalt (De Haan, 2004; Sabers, 2012). Na de bevalling is het niveau binnen 1-2 weken genormaliseerd. Bloedspiegelbepalingen helpen bij het beoordelen van de therapietrouw en om klachten te onderzoeken die mogelijk op toxiciteit wijzen bij polytherapie.

Twee relevante farmacokinetische interacties worden hier besproken. De inductie van CYP (cytochroom P450)-enzymen door carbamazepine en andere anti-epileptica zorgen voor een versneld metabolisme van de orale anticonceptiva. De dosis van orale anticonceptiva moet worden aangepast bij het combineren met één van de enzyminducerende anti-epileptica. Andere belangrijke anti-epileptica hebben geen effect op dit gebied (onder andere valproaat, lamotrigine, levetiracetam).

Orale anticonceptiva en endogene oestrogenen hebben effect op het metabolisme van anti-epileptica. Omdat lamotrigine exclusief door glucuronidering wordt gemetaboliseerd, kan het toevoegen van orale anticonceptiva leiden tot instabiele serumspiegels en dus in doorbraakaanvallen of op andere momenten toxische effecten.

Substitutie van anti-epileptica

Er is geen twijfel aan de farmacologisch goede kwaliteit van de in Nederland in de handel zijnde generieke anti-epileptica. Ze bevatten dezelfde actieve stof en ze zijn met de betrokken spécialités vergeleken in single-dose cross-over studies. De gehanteerde definitie voor bio-equivalentie die door de EMA en de FDA wordt gehanteerd: de AUC en C_{\max} van het generiek moet identiek zijn aan het spécialité, dit wil zeggen het 90% betrouwbaarheidsinterval van zowel $AUC_{\text{gen}} / AUC_{\text{merk}}$ als $C_{\max \text{ Gen}} / C_{\max \text{ merk}}$ behoort tussen 0.80 en 1.25 te zijn (EMEA 2001).

De vergelijkende studies hebben hun beperkingen: de éénmalige toediening van twee gescheiden doseringen aan gezonde (vooral mannelijke) vrijwilligers is niet in alle opzichten vergelijkbaar met langdurig gebruik bij mensen met epilepsie, bij wie combinatietherapie, comorbiditeit en comedatie de werkzaamheid mee kunnen spelen. Ook kan een verschil in leeftijd tussen gezonde vrijwilligers in de studie en epilepsiepatiënt een rol spelen. Het voornaamste probleem is echter, dat in de huidige farmaceutische praktijk frequente generiek-generiekswitches niet zijn uit te sluiten. En voor generiek-generiekswitches bestaan slechts indirecte bewijzen van veiligheid.

De wetenschappelijke literatuur over switches is verdeeld in twee kampen: enerzijds lijkt er farmacologisch een stevige basis te bestaan voor de betrouwbaarheid van de generieke middelen, maar anderzijds bestaat er twijfel omtrent de in publicaties van behandelaren gepresenteerde data. Uit onderzoek bij patiënten blijkt ook niet-eenduidig dat switches geen verandering in de veiligheid en werkzaamheid van de generica opleveren.

Kesselheim *et al* (2010) verrichtten een meta-analyse van een groot aantal registratiestudies van generieke medicamenten, de meeste niet gepubliceerd als onafhankelijke studie in Pubmed. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor verlies van aanvalscntrole bij gebruik van generieke medicatie. Clinici voelen de behoefte aan intensievere bloedspiegelmonitoring, maar daar is eigenlijk geen aanleiding voor. Bialer en Midha (2010) geven aan dat de wettelijke restrictie van 0.8-1.25 vergelijkbaar is met de variaties in batch-to-batchverschillen bij de productie van spécialités. Schobben (2009) geeft aan dat er in de registratie-eisen voldoende waarborgen zitten voor een goede bio-equivalentie, al sluit hij niet de ogen voor het feit dat het vertrouwen in het medicament een rol speelt in de uiteindelijke beoordeling van het middel door de patiënt. Schobben is overigens een tegenstander van generiek-generiekswitches, omdat het niet bewezen is dat deze veilig zijn. Een tweetal publicaties pleit voor onderzoek naar het bewijs van veiligheid van switches van spécialité naar generiek, omdat de informatie onvoldoende is (Heaney en Sander, 2007; Krämer *et al*, 2007).

Andermann *et al* (2007) onderzochten in een population-based farmacologische database of er verschil was in 'switchback rate' tussen de generieke en merk anti-epileptica lamotrigine, valproaat en clobazam, en vergeleken deze met simvastatine, fluoxetine en citalopram. Switchback was gedefinieerd als het wisselen van merkmedicatie naar generieke medicatie en later weer terug. Het bleek dat de switchback bij de anti-epileptica varieerde van 12.9-20.9%, aanzienlijk hoger dan bij de statines (1.5%) en de SSRI's (1.9-2.9%). Bij lamotrigine viel op dat bij de switch van merk naar generiek de dosering werd opgehoogd (16.3%). De onzekerheid van het switchen ging dus gepaard met een hogere dosering. De studie gaf geen informatie over bijwerkingen en doorbraakaanvallen. Duh *et al* (2009) onderzochten de gevolgen van de switch naar een generieke topiramaat op gezondheidsrisico en op medische kosten (n=948, waarvan 233 generiek). Het bleek dat generieke switch vaker geassocieerd was met uitgebreidere comedatie en meer en langere ziekenhuisopnames. Bij generiek-generiekswitch was er drie maal vaker sprake van een hoofd trauma of fractuur. De ziektekosten per patiënt per jaar waren C\$ (Canadese dollar) 1700 hoger bij de personen met meervoudige generieke switches. Van der Ven (2010) verrichtte in opdracht van de EVN (Epilepsie Patiëntenvereniging Nederland) een enquête onder patiënten met epilepsie over het gebruik van generieke medicatie. 33% van hen had een medicatiesubstitutie meegemaakt. Bij ongeveer 33% van de patiënten was de switch niet onopgemerkt voorbijgegaan en waren doorbraakaanvallen of bijwerkingen ontstaan. Zij concludeerde dat de generieke switch gepaard ging met onzekerheid door gebrek aan informatie, dat de informatie aan andere behandelaren tekort schoot en dat de kosten en baten van substitutie nader onderzocht moeten worden.

Samenvatting

Samengevat zijn de farmacologische twijfels bij de switch van merk naar generieke anti-epileptica beperkt, maar is het bewijs bij de generiek-generiekswitches minder stevig. Tevens wordt de gebrekkige informatieverstrekking aan de behandelaar en de patiënt als een serieus probleem gezien. Zo is er zelden duidelijkheid over de vraag hoe lang behandeling met een bepaald generiek kan worden voortgezet.

De vraag doet zich voor of we de apotheker moeten adviseren om, vanwege de te verwachten kostenbesparing, te switchen van spécialité naar generiek. In dubio abstinence zou het antwoord moeten luiden: bij de mensen met epilepsie die aanvalsvrij zijn geworden met een bepaald middel kan een doorbraakaanval verstrekkende

gevolgen hebben, zowel direct als voor zaken als opleiding en werk. De medische en maatschappelijke kosten zijn veel hoger dan de vaak beperkte besparingen die per individu bereikt worden door een switch naar generieke medicatie te maken. De gevolgen zijn waarschijnlijk minder verstrekkend voor de mensen die niet aanvalsvrij zijn. De Nederlandse Liga tegen Epilepsie staat geheel achter de recente richtlijn van de KNMP om op grond van indicatie bij epilepsie tegen generieke switchen te adviseren.

Referenties

Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates tot branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007; 48: 464-9.

Bialer M, Midha KK. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* 2010; 51: 941-50.

Duh MS, Paradis PE, Latremouille-Viau D, Greenberg PE, Lee SP, Durkin MB, Wan GJ, Rupnow MF, LeLorier J. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009; 72: 2122-9.

EMA 2001: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>.

Goodridge DM, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6000: Demography, diagnosis and classification and role of hospital services. *BMJ* 1983; 287: 641-644.

De Haan GJ, Edelbroek PM, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notscvhale M, Augustijn P. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63: 571-3.

Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007; 6: 465-8.

Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, Brookhart MA, Avorn J, Shrank WH. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2010; 70: 605-21.

Kotsopoulos I, de Krom M, Kessels F, Lodder J, Troost J, Twellaar M, van Merode, T, Knotterus A. Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. *Seizure* 2005; 14: 175-182.

Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht, de Haan GJ, Jedrzejczak J, Josephs D, van Rijckevorsel K, Zaccara G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy en Behavior* 2007; 11: 46-52.

Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. Clin Biochem 2013, (Epub ahead of print).

Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during and after pregnancy. Act Neu Scand 2012; 26: e1-4.

Schobben F. Generieke anti-epileptica goed onderzocht: Wees niet bang voor generiek. Pharm Weekbl 2009; 144: 28-32.

Soteriades ES Evans JC. Incidence and prognosis of syncope. NEJM 2002; 347: 878-85.

Van de Ven A. Kostenbesparing door substitutie: Hoe zit dat met anti-epileptica? Scriptie Hogeschool Utrecht, 2010.

Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause and with oral contraceptives. Neurology 2009; 73: 1388-93.

WHO. Atlas epilepsy care in the world 2005.

PROF. DR HW FRIJLINK



Erik Frijlink (1960) is sinds 1998 hoogleraar Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Daarvoor was hij hoofd van de afdeling Farmaceutische Ontwikkeling van Solvay Pharmaceuticals.

Het onderzoek van Frijlink richt zich op nieuwe systemen voor pulmonale toediening van geneesmiddelen (inhalatie), orale geneesmiddelen die het farmacon gericht in verschillende delen van de darm afgeven, de productie van nanokristallen van geneesmiddelen en de stabilisatie van biofarmaceutica zoals therapeutische eiwitten en vaccins. Hij is (co-)auteur van meer dan 150 peer-reviewed publicaties en wordt genoemd als uitvinder op 12 patenten.

Frijlink is winnaar van de Astellas Basic Science Award 2008-2009 en van de Wubbo Ockelsprijs 2010.

GENEESMIDDELTOEDIENING PER INHALATIE: MEER DAN EEN DIEPE ZUCHT

HW Frijlink

Inleiding

Er zijn weinig niet-orale toedieningsroutes voor geneesmiddelen te bedenken waarvan de voordelen ten opzichte van de orale route voor de patiënt zo evident zijn als de pulmonale route. Een gemakkelijke, niet-invasieve toediening wordt gekoppeld aan een snelle inwerkingtreding en veelal een goede benefit / risk balans. Potentieel biedt de geneesmiddelinhalatie bovendien nog de mogelijkheid om farmaca die niet of moeilijk oraal kunnen worden toegediend, bijvoorbeeld vanwege een beperkte biologische beschikbaarheid via de orale route of slikproblemen, toch op een voor de patiënt eenvoudige en dragelijke wijze toe te dienen.

Hoewel de luchtwegen op het eerste gezicht een gemakkelijke toedieningsroute zijn, kent de inhalatie van geneesmiddelen toch een aantal lastige aspecten, die een therapeutisch succes in de weg kunnen staan. Voorbeelden hiervan zijn:

- de fysische kwaliteit van de te inhaleren aërosol is van groot belang voor een goede longdepositie. De interactie tussen de geneesmiddelformulering, de inhaler en de patiënt bepalen in veel gevallen de kwaliteit van de aërosol.
- veel inhalatiesystemen zijn voor patiënten lastig te bedienen, waardoor er veel fouten worden gemaakt en de patiënt suboptimaal wordt behandeld.
- veel inhalatiesystemen vragen om een specifiek inhalatieprofiel dat de patiënt moet genereren. Slechts weinig inhalers genereren een aërosol, aangepast aan het inhalatieprofiel van de patiënt.
- niet alle inhalatiesystemen zijn geschikt voor alle patiënten.
- een aantal geneesmiddelen, waarvan de toediening per inhalatie mogelijk zinvol zou kunnen zijn, is niet verkrijgbaar in een farmaceutische vorm die geschikt is voor inhalatie.
- de meeste geneesmiddelen die per inhalatie worden toegediend, zijn slechts in een beperkt aantal doseringen te verkrijgen. Dit maakt 'personalized medicine' (geneesmiddeltoediening op maat) tot een illusie.

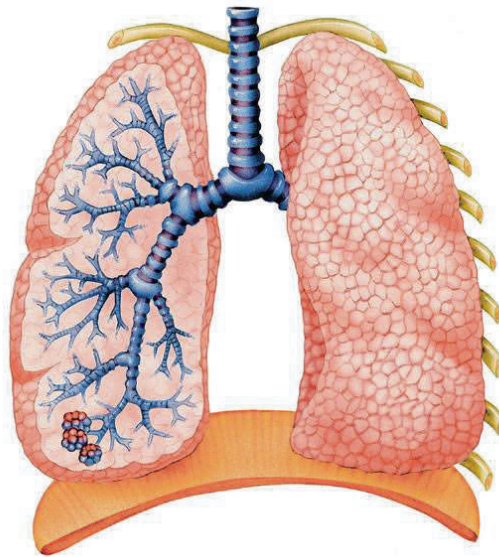
De apotheker kan op een aantal terreinen een belangrijke bijdrage leveren aan een adequate aanpak van deze problemen waardoor de patiënt beter behandeld zou kunnen worden.

In dit artikel wordt kort de basis van de geneesmiddelinhalatie besproken. Daarna zal aan de hand van een tweetal voorbeelden een beeld worden geschetst van nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de pulmonale geneesmiddeltoediening, namelijk

griepvaccinatie en antibioticatoediening per inhalatie. Vervolgens zullen een aantal praktische aspecten van de geneesmiddelinhalatie in de behandeling van astma en COPD (chronic obstructive pulmonary disease) aan de orde komen.

De basis van de geneesmiddelinhalatie

De long is het doelorgaan voor de pulmonale geneesmiddeltoediening. De long (figuur 1) bevat een zich 22 maal vertakkende structuur van luchtwegen (in totaal zijn er 23 generaties), die eindigen in de longblaasjes (de alveoli). In principe zijn de luchtwegen en de alveoli evolutionair en fysiologisch gezien twee verschillende organen die ook verschillende functies vervullen in het organisme.



Figuur 1. De long met luchtwegen en alveoli.

De luchtwegen zijn evolutionair ontstaan om de alveoli vrij van deeltjes in de ingeademde lucht te houden, maar zij zijn tegelijkertijd ook het doelgebied voor de depositie van de meeste lokaal werkende inhalatiegeneesmiddelen. De wand van de luchtwegen is bekleed met trilhaarepitheel en een daarop liggende mucuslaag. De mucus wordt door het trilhaarepitheel naar de keelholte getransporteerd waarna het slijm wordt doorgeslikt. Dit betekent dat een geneesmiddel, dat in de luchtwegen neerslaat, maar vervolgens niet oplost of niet over de luchtwegmembraan kan

penetreren naar de bloedbaan, uiteindelijk in het maagdarmkanaal terecht zal komen. Dat betekent dat er mogelijk na enige tijd nog absorptie van het farmacon vanuit het maagdarmkanaal kan optreden. Omdat de cumulatieve dwarsdoorsnede van de opeenvolgende generaties luchtwegen na de 4^e generatie sterk toeneemt, neemt de luchtsnelheid per generatie sterk af. In de onderste generaties luchtwegen is de gasverplaatsing door diffusie minstens zo belangrijk geworden als de verplaatsing door convectie (luchtstromen). Door de lage luchtsnelheden in de onderste luchtwegen krijgen deeltjes in de lucht de kans om te sedimenteren op de wand (de mucuslaag) van de luchtwegen. De belangrijkste drijvende kracht voor deze sedimentatie is de zwaartekracht. De permeabiliteit over de luchtwegembraan voor geneesmiddelen is vergelijkbaar met de permeabiliteit over andere mucosale membranen, zoals die voorkomen in de mond of de neus. Moleculen met een moleculaire massa boven de 1400 Dalton (Da) zullen slecht of niet geabsorbeerd worden. Kleinere moleculen kunnen via de luchtwegen snel worden geabsorbeerd en in de bloedcirculatie terecht komen.

De ruim 8 miljoen alveoli zijn de delen van de long waarin de gasuitwisseling plaatsvindt. Hierbij wordt zuurstof vanuit de lucht opgenomen in het bloed en koolstofdioxide afgegeven aan de lucht. Om voldoende gasuitwisseling te verkrijgen hebben de gezamenlijke alveoli een groot oppervlak (70-140 m²). De permeabiliteit van de membraan in de alveoli is veel groter dan die van de luchtwegen. De dunne alveolaire membraan heeft intercellulaire poriën met een diameter van rond de 4 nm. Dit betekent dat moleculen met een moleculaire massa tot 20 kDa nog systemisch geabsorbeerd kunnen worden na inhalatie, vooropgesteld dat deze moleculen depositie vertonen in de alveoli. Dit gegeven maakt de inhalatie tot een van de weinige echt geschikte niet-parenterale toedieningsmethodes voor eiwitten met een moleculaire massa tot 20 kDa. Het grote oppervlak, de grote intercellulaire poriën, de afwezigheid van mucociliaire klaring en de geringe proteolytische activiteit in de 'alveolaire lining fluid' (de vloeistof die de wand van de alveoli bedekt) zorgen dat het overgrote deel van een eiwit dat na inhalatie de alveoli bereikt ook daadwerkelijk in de systemische circulatie terecht komt (Patton, 1996; Frijlink en De Boer, 2004). Uiteraard kan via de alveoli ook systemische absorptie van kleinere moleculen snel en efficiënt plaatsvinden. Al moet hierbij worden aangetekend dat zeer lipofiele stoffen soms een depot in de alveoli kunnen vormen van waaruit het geneesmiddel langzaam wordt afgegeven aan de circulatie. Dit is bijvoorbeeld het geval voor ciclosporine A (Zijlstra *et al*, 2009). Zoals hierboven beschreven, zijn er verschillende redenen om een geneesmiddel per inhalatie toe te dienen. In de behandeling van astma en COPD, lokale behandeling

dus, zijn de snelle inwerkingtreding en de gunstigere verhouding tussen therapeutisch effect en bijwerkingen de belangrijkste redenen om het geneesmiddel niet bijvoorbeeld per oraal toe te dienen, maar per inhalatie. Inhalatie van een bèta-agonist zoals salbutamol, resulteert in een bronchusverwijding die binnen enige minuten optreedt. Dit is zeker relevant bij een patiënt die het benauwd heeft. Maar, hoewel minder direct merkbaar voor de patiënt, is het ook belangrijk dat de anti-inflammatoire werking van geïnhaleerde corticosteroiden gepaard gaat met minder bijwerkingen dan bij een parenterale of orale toediening van deze middelen. Bij de inhalatie van antimicrobiële middelen is het vooral belangrijk dat er op de plaats van werking (in de geïnfecteerde long) veel hogere geneesmiddelconcentraties worden bereikt dan na systemische toediening, waardoor de micro-organismen effectiever worden bestreden en er minder kans is op resistentievorming. Bovendien kan de totale dosis vaak lager zijn dan na parenterale of orale toediening, waardoor de kans op bijwerkingen afneemt. Het verkrijgen van een systemische geneesmiddelspiegel kan ook een goede reden zijn om het geneesmiddel per inhalatie toe te dienen. Hoewel er in de afgelopen decennia veel onderzoek is gedaan naar mogelijkheden van geneesmiddeltoediening via deze niet-invasieve route, zijn er tot nu toe geen producten op de markt die van deze mogelijkheid gebruik maken. Bijna twee jaar lang is er een insulineproduct voor inhalatie op de Amerikaanse en Europese markt geweest (Exubera®). Maar de verkoop van het product is binnen twee jaar al weer gestaakt wegens het beperkte commerciële succes van dit product en de twijfel over de veiligheid van het product bij voorschrijvers en gebruikers (Frijlink en De Boer, 2007). Toch mag in de nabije toekomst worden verwacht dat er nieuwe pulmonale producten worden ontwikkeld die een systemisch effect beogen. Daarbij kan worden gedacht aan producten zoals LHRH (luteïnizing hormone-releasing hormone)-analoga, fentanyl, cyclosporine of levodopa. Allemaal medicijnen waarmee op dit moment klinische studies lopen (www.clinicaltrials.gov).

Tenslotte is er nog een aparte groep van producten die via de pulmonale route kunnen worden toegediend, namelijk vaccins. Via specifieke cellen van het immuunsysteem, die aanwezig zijn in de luchtwegen, zijn vaccins in staat om via de long een lokale en een systemische immuunrespons op te roepen. Dit leidt tot een verbeterde bescherming van de gevaccineerde ten opzichte van immunisatie via de parenterale route.

Om geneesmiddelen pulmonaal toe te dienen moeten ze tot een aërosol worden gemaakt die door de patiënt kan worden ingeademd, zoals hierboven is beschreven. Fysische aspecten zoals de deeltjesgrootte van de geneesmiddelbevattende aërosol en het inhalatiedebiet (de snelheid waarmee de lucht wordt ingeademd) zijn de

belangrijkste determinanten voor een succesvolle pulmonale toediening. Deze fysische aspecten zullen verderop worden behandeld.

Influenzavaccinatie per inhalatie

Het toedienen van preventieve vaccins via de pulmonale route lijkt een interessant niet-invasief alternatief voor het de toediening per injectie, en deze route is de afgelopen jaren sterk in de belangstelling komen te staan. Er is over deze vorm van vaccinatie redelijk veel gepubliceerd (Lu en Hickey, 2007; Blank *et al*, 2011; Tonnis *et al*, 2012) en er is zelfs een succesvolle studie met het mazelenvaccin in mensen uitgevoerd (Wong-Chew *et al*, 2006). Toch lijkt de pulmonale route niet geschikt voor alle vaccins en alle te vaccineren populaties (Tonnis *et al*, 2013). Bij zuigelingen is de pulmonale toediening weinig efficiënt en zeer onbetrouwbaar. Voor deze groep heeft de injectie dan ook nog steeds de voorkeur. Men wil immers zeker weten dat het vaccin goed en volledig is toegediend, en dat de zuigeling wordt beschermd. Anders ligt dat voor vaccins die op latere leeftijd worden toegediend. Ook voor het griepvaccin (wat in de jaarlijkse campagnes aan bejaarden en risicopatiënten wordt gegeven) of het vaccin tegen het humaan papillomavirus lijkt de inhalatie wel een geschikte toedieningsroute.

Influenza is één van de belangrijkste respiratoire virale infecties bij de mens, waarbij de besmetting van mens tot mens via het inademen van geïnfecteerde deeltjes plaatsvindt. De jaarlijks in onze streken terugkerende epidemische vorm van de griep wordt profylactisch bestreden door vaccinatiecampagnes gericht op grote groepen risicopatiënten. Toch overlijden er jaarlijks rond de 1200 mensen aan influenza. Ook is griep een dure ziekte. Naast de kosten van de vaccinatiecampagne (in Nederland 49 miljoen euro per jaar) bedragen de kosten van de aan influenza gerelateerde ziektelast rond 200 miljoen euro per jaar in Nederland (EU 2009).

Naast de seizoensgebonden epidemische vorm van griep komt de pandemische vorm voor. De sociale en economische gevolgen van een grieppandemie zijn vele malen groter dan die van de jaarlijkse epidemie. Daarom worden er wereldwijd door overheden voorbereidingsmaatregelen getroffen om de gevolgen van een eventuele grieppandemie zo veel als mogelijk te beperken. Het opslaan van grote hoeveelheden antivirale middelen is een onderdeel van deze maatregelen, maar het zou wenselijk zijn dat ook vaccinvoorraden worden aangelegd. Helaas behoort dit om technische en immunologische redenen nog niet tot de mogelijkheden (onder andere vanwege de snelle genetische drift en shift van de virussen).

De huidige griepvaccins kennen veel beperkingen, te weten:

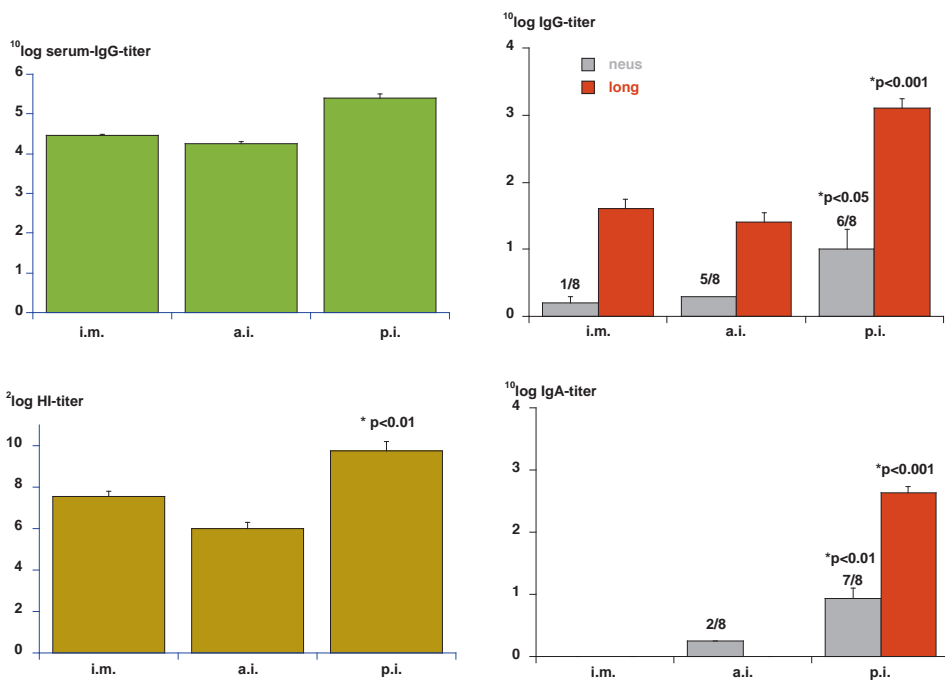
1. de huidige vaccins worden per injectie toegediend. Dat brengt een aantal nadelen met zich mee, zoals de angst voor naalden, prikaccidenten en de noodzaak om de toediening door medisch personeel te laten uitvoeren. (alleen Flu-mist® wordt nasaal toegediend, maar is niet geschikt voor veel van de risicopatiënten)
2. de huidige trivalente vaccins, die materiaal afkomstig van drie geïnactiveerde influenzavirussen bevatten, bieden geen brede bescherming tegen potentiële nieuwe virussen
3. de huidige vaccins bieden slechts een kortdurende, en regelmatig ook ontoereikende, bescherming in de meest kwetsbare groepen, zoals bejaarden en kinderen
4. de huidige vaccinformaties zijn niet stabiel bij kamertemperatuur en vragen dus om opslag in de koelkast. Tevens is de houdbaarheid van deze vaccins beperkt (vaak niet langer dan 6 tot 12 maanden in de koelkast).

Pulmonale toediening zou in potentie een oplossing kunnen bieden voor een aantal van deze problemen. Ook is de pulmonale route geen onlogische keuze. De besmetting van mens tot mens verloopt immers ook via de long.

Dat de long een geschikt orgaan is voor het toedienen van griepvaccin is niet nieuw. Meer dan 40 jaar geleden verschenen er al artikelen in de literatuur die lieten zien dat geïnhaled griepvaccin resulteerde in een adequate bescherming tegen de griep (Waldman *et al*, 1969 en 1970; Haigh *et al*, 1973). Toch is er tot op heden geen pulmonaal griepvaccin op de markt verschenen. De reden hiervoor ligt waarschijnlijk in het feit dat men nog geen geschikt inhalatiesysteem beschikbaar had voor het griepvaccin. In de bovengenoemde studies is gebruik gemaakt van een suspensie van het vaccin die met een vernevelaar werd toegediend. Deze toedieningsvorm kent meerdere nadelen: ten eerste is het vaccin in de vloeistof niet stabiel bij kamertemperatuur, ten tweede duurt de toediening met de vernevelaar lang (>10 minuten per persoon) en ten derde is de toediening met de vernevelaar duur (de vernevelaar zelf is duur en de longdepositie is minder dan 10% waardoor veel vaccin verloren gaat tijdens inhalatie).

Sinds enige jaren beleeft het onderzoek naar pulmonaal toegediend griepvaccin echter een opleving. Onderzoek richt zich onder meer op de ontwikkeling van stabiele formuleringen van het griepvaccin, de wijze waarop de immuunrespons tot stand komt bij de inhalatie van vaccinformaties, hoe die lokale immuunrespons zich verhoudt tot de immuunrespons na injectie en het ontwerpen van geschikte inhalers waarmee in één inhalatie de volledige vaccindosis kan worden toegediend. Om het griepvaccin

te stabiliseren kan het worden ingebouwd in amorphe suikerglazen van inuline (een inert polysaccharide). Het poeder dat via sproeidrogen of sproeivriesdrogen wordt geproduceerd, is meer dan drie jaar stabiel bij kamertemperatuur. Dat is een geweldige verbetering ten opzichte van de bestaande suspensies die zelfs in de koelkast na drie jaar al volledig zijn ontleed (zie tabel 1). De vraag is nu of ook het gestabiliseerde vaccinpoeder na inhalatie nog steeds de gewenste immuunrespons oproept. In figuur 2 is de systemische en de lokale immuunrespons te zien na intramusculaire injectie van de suspensie, en na inhalatie van de suspensie en het poeder.



Figuur 2. Systemische (rechter figuren) en lokale (linker figuren) immuunrespons na intramusculaire (i.m.) en pulmonale toediening van het griepvaccin in muizen. De pulmonale toediening in de muis is uitgevoerd met het vaccin als suspensie (a.i.) en als gestabiliseerd poeder (p.i.) (data uit Amorij et al, 2007).

Vaccin (opslagconditie)	0	3 maanden	3 jaar	
	<i>analysemethode</i>	SRID ¹	SRID	SRID
suspensie (4°)	100%	100%	b.d.l.*	58%
poeder, SD (20°)	100%	100%	100%	100%
poeder, SVD (20°)	100%	100%	100%	94,2%

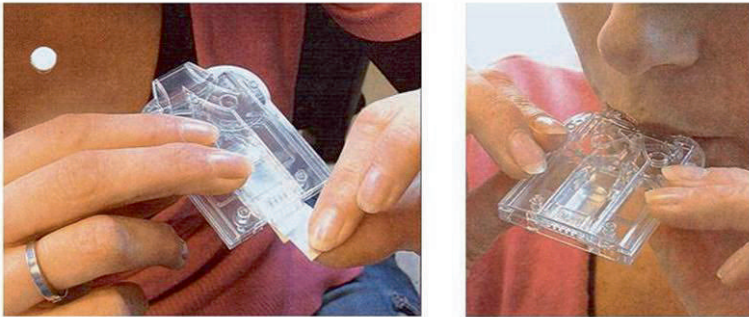
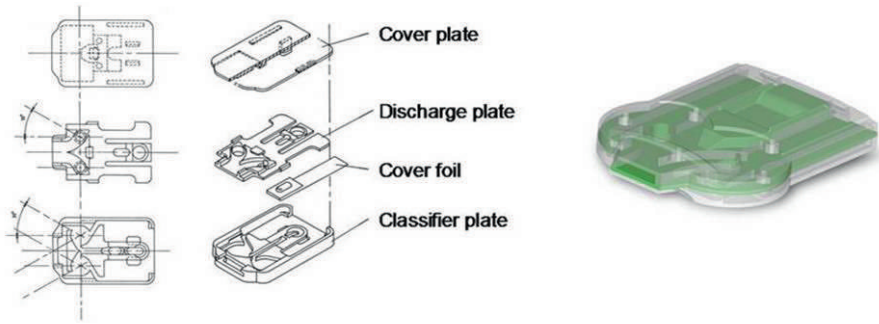
Tabel 1. De stabiliteit van het griepvaccin als suspensie opgeslagen in de koelkast (2-8°C) en als poeder ingebouwd in inuline suikerglas, bereid door middel van sproeidrogen (SD) en sproei-vriesdrogen (SVD) na opslag bij kamertemperatuur. (data uit Saluja, 2010).

*beneden detectie limiet

¹ SRID: Single radial immunodiffusion assay

² HPLC: High performance liquid chromatography

Na inhalatie van het poeder is zowel de systemische als de lokale respons het hoogst. Met deze lokale immuunrespons wordt bij een eventuele besmetting het griepvirus dus bij de 'porte d'entree' bestreden en niet, zoals bij de injectie, pas nadat het is doorgedrongen tot de systemische circulatie. Een ander interessant aspect is, dat na inhalatie van het poeder naast de specifieke IgG-respons ook een IgA-respons in de long wordt gevonden. IgA beschermt niet alleen tegen de stam waarvan het virus is gemaakt maar ook tegen daarvan afgeleide ('gedrifte') varianten. Vooral indien men een grote voorraad vaccin wil aanleggen, is dit interessant. Het poeder is immers minimaal drie jaar stabiel bij kamertemperatuur. Indien een pandemie met een 'gedrifte' variant uitbreekt, dan kan men toch met het opgeslagen vaccin bescherming bieden. Tenslotte moet er natuurlijk een geschikte inhaler zijn waarmee het poeder effectief kan worden geïnhaled. Het in korte tijd vaccineren van grote groepen mensen vraagt om een inhaler die 'disposable' is en in staat is om in één inhalatie de gehele vaccindosis in de long te brengen. Op dit moment lijkt de Twincer™ droogpoederinhaler (figuur 3) één van de meest geschikte inhalers voor deze toepassing (Tonnis *et al*, 2013).



Figuur 3. De Twincer™ droogpoederinhaler, als schematisch overzicht en zoals de inhaler gebruikt moet worden.

Inhalatie van antibiotica voor de behandeling van tuberculose

Infecties in de longen kunnen behandeld worden door het inhaleren van antimicrobiële middelen. Bekende voorbeelden zijn de inhalatie van tobramycine en colistine bij cystic fibrosis (Heijerman *et al*, 2009), (liposomale) amfotericine B bij de preventie of behandeling van pulmonale schimmelinfecties (Kuiper en Ruigrok, 2009) en zanamivirinhalatie bij griep (Hsu *et al*, 2012).

Tuberculose (TB) is wereldwijd een belangrijk gezondheidsprobleem. De veroorzaker van TB, de gram-positieve *Mycobacterium tuberculosis*, is de meest voorkomende pathogeen in de mens (geschat wordt dat één op de drie mensen een latente tuberculose-infectie heeft). In 2011 werden er 9 miljoen nieuwe gevallen gemeld en overleden er 1.4 miljoen mensen aan TB. Eénderde van de sterfgevallen had een HIV-geassocieerde TB-infectie. ‘Multidrug resistent’ (MDR)-TB en extensively drug resistant (XDR)-TB komen steeds meer voor, in het bijzonder in Afrika en Azië. Wereldwijd werden er in 2011 310.000 gevallen van MDR-TB geregistreerd en rond de 30.000 gevallen van XDR-TB (WHO 2012). De snelle groei en verspreiding van de resistente

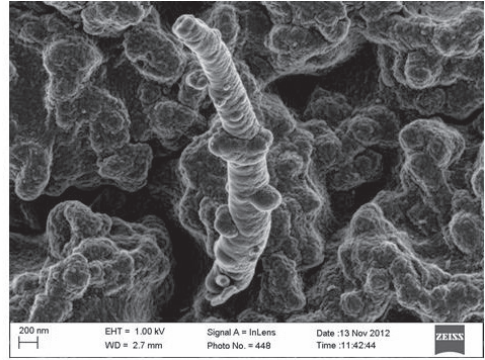
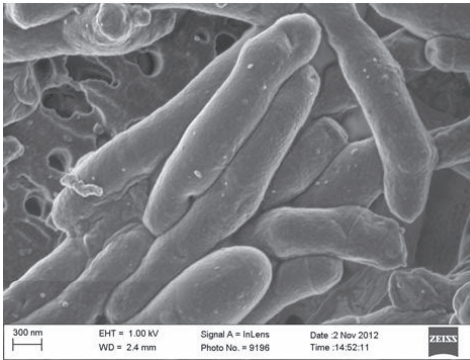
vormen van tuberculose zijn één van de grootste bedreigingen voor de publieke gezondheid. Inmiddels zijn er in de wereld al bijna geen landen meer waar geen resistente vormen van tuberculose voorkomen en in landen als India zijn er al patiënten gediagnosticeerd die resistent waren tegen alle voorhanden zijnde antibiotica. Volgens de richtlijnen van de WHO wordt MDR-TB gedefinieerd als een tuberculose-infectie die resistent is tegen isoniazide en rifampicine, XDR-TB wordt gedefinieerd als een infectie die resistent is tegen isoniazide, rifampicine, ten minste één fluorchinolon en één van de tweedelijnsmiddelen (amikacine, kanamycine of capreomycine). Daarbij wordt resistentie gedefinieerd als een tienvoudige verlaging van de gevoeligheid van de bacillen voor het antibioticum. Een lokale toediening van antibiotica per inhalatie zou in principe dus een deel van het resistentieprobleem kunnen overwinnen, wanneer deze zou resulteren in een tienvoudige verhoging van de blootstelling van de bacillen aan het antibioticum. Bovendien gaat de verspreiding van de tuberkelbacillen via deeltjes in de lucht en de long en lijdt meer dan 75% van de patiënten aan pulmonaire TB.

Een kanttekening die hierbij echter moet worden geplaatst is, dat de inhalatie van farmaca niet leidt tot een evenredige concentratie van het geneesmiddel in alle delen van de long. Het cumulatief oppervlak van de long neemt, naarmate men dieper in de long komt, exponentieel toe, wat ertoe leidt dat meer dan 90% van het longoppervlak zich in de generaties 17 tot 23 bevindt (zie figuur 1). Omdat inhalers het geneesmiddel slechts evenredig over de verschillende delen van de long kunnen verdelen, wordt de eindconcentratie in de lagere delen van de luchtwegen vele malen lager, ruim 100 maal, dan de concentratie in de hogere luchtwegen. De vraag of de concentratie in de lagere luchtwegen dan nog hoog genoeg is voor een effectieve eradicatie van de daar aanwezige mycobacteriën moet door verder onderzoek beantwoord worden. Anderzijds hebben de hoge concentraties in de hogere luchtwegen wel een belangrijk voordeel. De *Mycobacterium tuberculosis* wordt verspreid door druppeltjes in de lucht, die door de patiënt zijn uitgehoest. Wanneer deze druppeltjes vervolgens door een ander worden ingeademd, raakt deze persoon ook besmet. Op deze manier verspreidt vooral in de arme delen van de wereld een resistente tuberculosebaciël zich snel en bedreigt deze niet alleen de gezondheid van de geïnfecteerde patiënt maar ook die van de gehele omgeving. De druppeltjes die de patiënt uithoest, zijn afkomstig uit de hogere delen van de luchtwegen, de plaats waar na inhalatie ook de hoogste concentraties antibiotica komen. Wanneer men dus in staat zou zijn om die hogere luchtwegen vrij van mycobacteriën te krijgen, dan zou daarmee de besmettelijkheid zeer sterk worden gereduceerd en een belangrijke bijdrage worden geleverd aan het

voorkómen van de verspreiding van de resistente tuberculosebaci. Dit laatste aspect wordt dan ook vaak gezien als de belangrijkste doelstelling van de inhalatie van antibiotica bij tuberculose.

Het inhaleren van antibiotica lijkt dus interessant, maar tegelijkertijd brengt het een aantal belangrijke praktische problemen met zich mee. De doseringen die geïnhaleerd moeten worden, zijn hoog, 20 tot 200 mg per dosering (wat 10 tot 1000 maal hoger is dan de doseringen die voor astma- en COPD-middelen worden gebruikt). Dat zijn hoeveelheden die met een vernevelaar nog wel gerealiseerd kunnen worden, maar vernevelaars hebben een lage longdepositie (<10%) en zijn duur, waardoor ze voor gebruik in landen in de derde wereld per definitie ongeschikt zijn. Dit staat nog los van het feit dat dan meerdere patiënten waarschijnlijk met dezelfde vernevelaar behandeld gaan worden, wat onvermijdelijk leidt tot een verdere verspreiding van resistente bacillen. Bovendien is de geringe stabiliteit van de antibioticaoplossingen ook nog een belangrijke beperking. Disposable droogpoederinhalatoren, zoals de Twincer™, lijken een redelijk alternatief. Zij zijn goedkoop, en niet erg temperatuur- en vochtgevoelig. Dat is een belangrijk voordeel voor gebruik in landen met een hoge temperatuur en luchtvochtigheid, en redelijk in staat om grote hoeveelheden poeder in één inhalatie te dispergeren. De vraag is echter of de antibiotica die men zou willen toedienen, zich wel lenen voor poederinhalatie. In het bijzonder aminoglycosiden, zoals amikacine en kanamycine, lijken minder geschikte poedereigenschappen te bezitten, terwijl dat nu juist de antibiotica zijn die men graag per inhalatie zou willen toedienen. In het bijzonder de vochtgevoeligheid van het dispergeergedrag en eventuele vochtgeïnduceerde deeltjesgroei maken het ontwikkelen van geschikte poederformuleringen lastig.

Colistine lijkt op zich niet het middel van eerste keus om tuberculose te behandelen. Maar het middel is in staat om de integriteit van de celwand van de tuberculosebaci aan te tasten (figuur 4) en daarmee de effectiviteit van bestaande middelen te verhogen. Bovendien is resistentie voor colistine amper beschreven. Inmiddels is in Zuid-Afrika één studie uitgevoerd waarbij de besmettelijkheid van patiënten met resistente tuberculose na inhalatie van colistine onderzocht is. In deze studie is aangetoond dat driemaal daags geïnhaleerde colistine (25 mg) resulteerde in een vermindering van de besmettelijkheid van de patiënten. De reductie was echter beperkt. Voor een significant effect moet de dosering vermoedelijk worden verhoogd naar driemaal daags 50 mg, omdat de concentraties die in het sputum werden bereikt met de gebruikte 25 mg doseringen net onder de minimal inhibitory concentration (MIC) lagen (Nardell *et al*, 2013).



Figuur 4. Electronenmicroscopische opnames van Mycobacterium tuberculosis vóór (links) en na (rechts) behandeling met colistine.

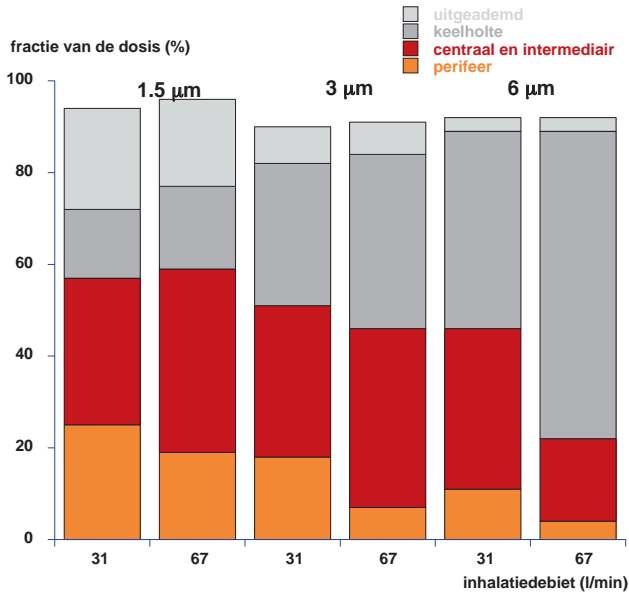
De behandeling van astma en COPD

Ondanks het feit dat het farmacotherapeutisch arsenaal in de behandeling van astma en COPD inmiddels een reeks middelen kent die goed de symptomen van deze ziekten kunnen bestrijden, blijft de uitkomst van de behandeling mager. Zo is COPD de vierde doodsoorzaak in de wereld en neemt in Nederland het aantal klinische opnames van astmapatiënten nog altijd toe. De inhalatietherapie kent drie belangrijke klassen van geneesmiddelen: (lang werkende) bèta-agonisten, corticosteroiden en langwerkende muscarine-antagonisten. De belangrijkste vertegenwoordigers binnen deze klassen verschillen weinig in farmacologische effectiviteit, en de wijze waarop men een middel toedient, lijkt minstens zo belangrijk als de keuze van een middel binnen een klasse. De fractie van het geïnhalede geneesmiddel dat ook daadwerkelijk de luchtwegen bereikt, zal in hoge mate het therapeutische succes bepalen. Deze fractie wordt voornamelijk bepaald door een drietal factoren:

- de kwaliteit (in het bijzonder de deeltjesgrootte) van de aërosol die wordt ingeademd
- het inhalatieprofiel dat door de patiënt wordt gegenereerd
- de eigenschappen van de aërosol in relatie tot het inhalatieprofiel
- het juiste gebruik van de inhaler door de patiënt.

Een studie van Usmani *et al* (2005) laat mooi het belang van deeltjesgrootte en inhalatiedebiet (de inhalatiesnelheid, meestal uitgedrukt in liter per minuut) op de longdepositie zien. In figuur 5 is goed te zien dat deeltjes van 1 tot 3 micrometer een grotere longdepositie vertonen dan grotere deeltjes. Ook laat deze figuur zien dat een lager inhalatiedebiet een grotere en minder variabele longdepositie geeft. De duur

van de inhalatie is een ander belangrijk aspect van het inhalatieprofiel. Naarmate de inhalatie en de daaropvolgende periode waarin de patiënt de adem kan inhouden, toenemen, stijgt ook de longdepositie.



Figuur 5. Depositie in verschillende delen van de long van geïnhalerde aerosoldeeltjes met een verschillende deeltjesgrootte, geïnhalerd met verschillende inhalatiedebieten (data uit Usmani et al 2005, herberekend door AH de Boer).

Een kleinere deeltjesgrootte, een lager inhalatiedebiet en een langer durende inhalatie kunnen worden bereikt door de keuze van het inhalatiesysteem. Daarbij spelen dan de effectiviteit waarmee de aerosol wordt gegenereerd en de weerstand van de inhaler een belangrijke rol. Optimale longdepositie kan dus worden gerealiseerd door inhalers te kiezen die effectief een fijn aerosol kunnen genereren en die daarnaast een gemiddelde tot hoge weerstand hebben. Een constante longdepositie, die niet afhankelijk is van variaties in het inhalatiedebiet, kan worden verkregen wanneer de fijne deeltjesfractie toeneemt bij toenemend inhalatiedebiet. De toegenomen keeldepositie wordt dan gecompenseerd door de grotere fractie fijne deeltjes in de aerosol. Tenslotte is een juist gebruik van de inhaler van groot belang, fouten in de voorbereiding of de inhalatie zelf resulteren veelal in een onvolledige longdepositie en dus een onvoldoende therapeutisch effect. Het aantal fouten dat patiënten maken met inhalers blijkt sterk van het type inhaler af te hangen.



Figuur 6. Voorbeelden van veel gebruikte inhalatiesystemen, van links naar rechts een vernevelaar, een softmistinhaler, een dosis-aërosol en een droogpoederinhaler.

Wanneer we nu kijken naar de meest gebruikte inhalatiesystemen (figuur 6) die er op dit moment op de markt zijn, dan valt op dat het ideale systeem dat enigszins aan bovengenoemde eisen voldoet (nog) niet beschikbaar is. Vernevelaars en softmistinhalers hebben een zeer lage longdepositie (<10-15%) en zijn vanwege de lange duur van de toediening en grootte van de apparaten, en de eisen betreffende het schoonmaken, belastend voor de patiënten. Deze systemen zouden alleen dan in aanmerking komen, wanneer er geen alternatieven bestaan. Dosisaërosolen zijn goed in staat om een wolk van fijne deeltjes te creëren, maar deze systemen hebben een minimale weerstand en zeer korte inhalatieduur. Wanneer de dosis-aërosolen gebruikt worden met een voorzetkamer treedt er bovendien een aanzienlijk verlies van geneesmiddel op in de voorzetkamer. Dit verlies kan oplopen tot wel 50% van de dosis. Poederinhalers komen voor in vele soorten en maten, die ook nog eens sterk van elkaar verschillen in werking en effectiviteit. De belangrijkste parameters waarop poederinhalers moeten worden beoordeeld zijn: de deeltjesgrootte van de aërosol, de afhankelijkheid van de fijne deeltjesfractie van het inhalatiedebiet, de weerstand en het gebruikersgemak. Er zijn slechts weinig poederinhalers die een aërosol met een hoog percentage fijne deeltjes genereren, wat ook nog eens inhalatiedebietafhankelijk is, en die een gemiddelde tot hoger weerstand hebben. Daarnaast moet dat systeem dan ook nog eens gebruikersvriendelijk zijn. Van de huidige op de markt zijnde inhalers lijken alleen de Turbuhaler™, de Novolizer™ en de Genuair™ aan alle eisen te voldoen (Frijlink en De Boer, 2005). Een bijkomend voordeel is, dat deze drie systemen alle drie multi-dose poederinhalers zijn. Er is namelijk aangetoond dat er met dit type inhalers veel minder fouten door de patiënt worden gemaakt dan met capsule-inhalers of dosis-aërosolen (Rootmensen *et al*, 2010).

De toekomst

Tot op heden lijkt de inhalatie van geneesmiddelen vooral ontwikkeld voor het grootschalige gebruik van standaardmedicatie door grote patiëntenpopulaties zoals astma- en COPD-patiënten. Hiermee wordt de indruk gewekt, dat er niet ook vele kleinere ziektegebieden zijn waarbij de toediening per inhalatie een geschikte optie zou zijn, zowel voor wat betreft de het verkrijgen van lokale effecten in de long (lokale therapie) als voor systemische effecten van geneesmiddelen. Ook rijst de vraag of de standaardpatiënt waarvoor de huidige astma- en COPD-medicatie is ontwikkeld wel bestaat. Het gebrek aan technische mogelijkheden om therapie op maat ('personalized medicine') bij inhalatietherapie te bedrijven, zou daar een oorzaak van kunnen zijn. Van de huidige inhalatiesystemen zijn alleen de vernevelaars geschikt om met zelf gekozen medicatie een variabele dosering geneesmiddel per inhalatie toe te dienen. Maar zoals hiervoor beschreven, vernevelaars zijn verre van ideale systemen voor de inhalatie van farmaca. Een verbetering in deze situatie zou mogelijk gerealiseerd kunnen worden wanneer er breed inzetbare poederinhalers beschikbaar zouden komen waarin door (ziekenhuis-)apothekers verschillende gemicroniseerde geneesmiddelen (of geneesmidelformuleringen) verwerkt kunnen worden in variabele doseringen. Een voorbeeld van een dergelijke ontwikkeling is de Twincer™ (figuur 3). Poederdoseringen (van één actieve stof of combinaties) kunnen gemakkelijk in individueel bepaalde doseringen worden ingewogen in blisters, die vervolgens met een eenvoudig sealapparaat gesloten worden. De drie verschillende onderdelen van de Twincer™ kunnen met de blister erin worden dichtgeklikt, waarna de inhaler gereed is voor gebruik. Deze mogelijkheid zou niet alleen de behandeling van longziekten met de op de patiënt afgestemde medicatie vergaand kunnen verbeteren, maar biedt ook mogelijkheden in de systemische toediening van geneesmiddelen via de long. In de behandeling van de ziekte van Parkinson, bij pijnbestrijding en in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zou deze vorm van geneesmiddeltoediening de kwaliteit van leven voor patiënten vergaand kunnen verbeteren.

Tot slot, het lijkt onvermijdelijk dat, gezien de snelle toename van de ontwikkeling van en goedkeuring door autoriteiten van geneesmiddelen met een eiwit(achtige) structuur, en de geschiktheid van de long als toedieningsweg voor kleine eiwitten, de inhalatie in de nabije toekomst ook gebruikt zal gaan worden als toedieningsroute voor deze biotechnologieproducten.

Referenties

- Amorij J-P, Saluja V, Peterssen AH, Hinrichs WLJ, Huckriede A, Frijlink HW.** Pulmonary delivery of an inulin-stabilized influenza subunit vaccine prepared by spray freeze-drying induces systemic, mucosal humoral as well as cell-mediated immune responses in BALB/c mice. *Vaccine* 2007; 25: 8707-8717.
- Blank F, Stumbles P, von Garnier C.** Opportunities and challenges of the pulmonary route for vaccination. *Exp Opin Drug Deliv* 2011; 8: 547-563.
- EU 2009:** http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/Influenza/docs/seasonflu_rec2009_en.pdf
- Frijlink HW, de Boer AH.** Inhalatie biedt alternatief voor parenterale route. *Pharm Weekbl* 2004; 130: 1176-1179.
- Frijlink HW, de Boer AH.** Trends in the technology-driven development of new inhalation devices, *Drug Discov Today: Technol* 2005; 1: 47-57.
- Frijlink HW, de Boer AH.** Insulinetoediening, wat moet en wat kan?, in: *Metabool syndroom, type of hype*. eds. JJ Tukker, KH Hoogendoorn, Anselmus Colloquium 2007, 18-42.
- Haigh W, Howell RW, Meichen FW.** A comparative trial of influenza immunization by inhalation and hypojet methods. *Practitioner* 1973; 211: 365-370.
- Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G.** Consensus working Group, Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295-315.
- Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, Cheung A, Hovhannisyanyan G, Ivanova L, Flottorp SA, Saeterdal I, Wong AD, Tian J, Uyeki TM, Akl EA, Alonso-Coello P, Smaill F, Schünemann HJ.** Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Ann Intern Med* 2012; 156: 512-524.
- Kuiper L, Ruijgrok EJ.** A review on the clinical use of inhaled amphotericin B. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2009; 22: 213-227.
- Lu D, Hickey, AJ.** Pulmonary vaccine delivery. *Exp Rev Vaccines* 2007; 6: 213-226.
- Nardel EA, Stoltz A.** and the AIR consortium, at the 17th Annual Conference of the Union North America 2013, http://www.bc.lung.ca/association_and_services/documents/6-OralAbstract-EDNARDELLNardell_Colistinpresentation_NAR2_28_13.pdf.
- Patton JS.** Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs' *Adv Drug Deliv Rev* 1996; 19: 3-36.

Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 323-328.

Tonnis WF, Kersten GE, Frijlink HW, Hinrichs WLJ, de Boer AH, Amorij JP. Pulmonary vaccine delivery: a realistic approach? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012; 25: 249-260

Tonnis WF, Lexmond AJ, Frijlink HW, de Boer AH, Hinrichs WL. Devices and formulations for pulmonary vaccination. *Exp Opin Drug Deliv* 2013, Jun 21 [epub ahead of print].

Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung disposition and bronchodilation response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Care Med* 2005; 172: 1497-504.

Waldman RH, Mann JJ, Small PA Jr. Immunization against influenza. Prevention of illness in man by aerosolized inactivated vaccine, *JAMA* 1969; 207: 520-524.

Waldman RH, Wood SH, Torres EJ, Small PA Jr. Influenza antibody response following aerosol administration of inactivated virus. *Am J Epidemiol* 1970; 9: 574-585.

WHO. Global tuberculosis report 2012.

Wong-Chew RM, Islas-Romero R, Lourdes Garcia-Garcia M.de, Beeler JA, Audet S, Santos-Preciado J.I. Gans H, Lew-Yasukawa L, Maldonado, YA, Arvain AM, Valdespino JL. Immunogenicity of aerosol measles vaccine given as the primary measles immunization to nine-month-old Mexican children. *Vaccine* 2006; 24: 683-690.

Zijlstra GS, Wolting J, Prop J, Petersen AH, Hinrichs WLJ, Uges DRA, Kerstjens HAM, van der Bij W, Frijlink HW. Efficacy of a new pulmonary cyclosporine A powder formulation for prevention of transplant rejection in rats. *J Heart Lung Transpl* 2009; 28: 486-492.

T KLEMMEI-ER-BOEKHOUT

Titia Klemmeier is werkzaam als longverpleegkundige op de polikliniek longziekten van het Martini Ziekenhuis te Groningen en heeft in de afgelopen 12 jaar veel praktijkervaring opgedaan.

Ze begon in 1973 als leerlingverpleegkundige haar opleiding in het Diaconessenhuis te Groningen, waar ze in 1977 haar diploma behaalde. Vervolgens besloot ze, na enige jaren als verpleegkundige werkzaam geweest te zijn, te starten met de opleiding Praktijkverpleegkundige in de huisartsenpraktijk aan de Hanzehogeschool te Groningen. Daarna volgde ze de toenmalige opleiding tot longverpleegkundige, aansluitend nog projectmanagement en de module farmacotherapie aan de hogeschool Utrecht.

In 2007 was ze één van de initiatiefnemers van de stichting IMIS met als doel eenduidige inhalatie-instructie bij alle zorgverleners om zo de kwaliteit van zorg voor patiënten met longaandoeningen te optimaliseren. Op dit moment is ze coördinator van de stichting IMIS.

Verder is Titia als vrijwilligster actief. Zij is namens het Longfonds betrokken geweest bij het organiseren van het allereerste Longpunt in Nederland.

INHALATIEMEDICATIE: NOODZAAK TOT EENDUIDIGE INHALATIE-INSTRUCTIE

T Klemmeier-Boekhout

Inleiding

Inhalatiemedicatie vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van patiënten met longaandoeningen zoals astma en COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Het voordeel van inhalatietherapie is dat door de lokale werking van de medicatie, kan worden volstaan met een lagere dosering dan wanneer het geneesmiddel systemisch zou worden toegediend. De effectiviteit van deze lokale medicatie voor de behandeling van longaandoeningen (minder klachten en verbetering van de kwaliteit van leven) is uitgebreid aangetoond. Een belangrijke voorwaarde voor de werkzaamheid van inhalatiemedicatie is het (goed) gebruik van de medicatie. In de praktijk blijkt het hier echter nogal aan te schorten. Door de jaren heen zijn er veel verschillende soorten geneesmiddelen en inhalatoren ('devices') om de geneesmiddelen toe te dienen, op de markt gekomen (zie figuur 1). Onder andere deze diversiteit vormt een uitdaging voor het juiste gebruik van de inhalatiemedicatie en kan daardoor de therapietrouw en de effectiviteit negatief beïnvloeden. In deze bijdrage staan twee cruciale aspecten van de inhalatietherapie centraal, namelijk inhalatietechniek en inhalatie-instructie. Het belang van een juiste inhalatietechniek wordt al onderkend. Het belang van eenduidige inhalatie-instructie wordt echter nog steeds onderschat.



Figuur 1. Een greep uit de beschikbare inhalatiemedicatie.

Hoewel de uitdagingen groot zijn, valt hier veel winst te behalen door signalering van het probleem rond eenduidige instructie en door initiatieven te nemen ter verbetering van deze instructie. Deze factoren kunnen bijdragen aan de optimalisatie van het gebruik van inhalatiemedicatie en daarmee leiden tot een verbetering van de zorg voor patiënten met een longaandoening. Alle zorgverleners betrokken bij de behandeling van patiënten die inhalatiemedicatie gebruiken, zoals de openbaar apotheker, de arts, de praktijkondersteuner en de longverpleegkundige, spelen hierbij een belangrijke rol. Op de rol die hierin voor de apotheker is weggelegd, zal nader worden ingegaan. Het is van cruciaal belang, dat de verschillende zorgverleners samenwerken en hun activiteiten onderling goed op elkaar afstemmen.

Inhalatietechniek

Een slechte inhalatietechniek kan ertoe leiden dat er minder, of zelfs helemaal niets van het medicijn in de longen terecht komt. Uit onderzoek is duidelijk aangetoond dat het toedienen van inhalatiemedicatie niet altijd even gemakkelijk is voor de patiënt. Dit heeft onder andere te maken met het feit dat er veel verschillende inhalatoren op de markt zijn met elk een eigen inhalatie-instructie. Deze diversiteit vergroot de kans op fouten bij het gebruik van de inhalatiemedicatie. Uit onderzoek van Meek *et al* (2006) is gebleken dat ondanks uitleg en instructie, door 30-70% van de patiënten fouten worden gemaakt. De meest voorkomende fouten zijn: de patiënt ademt van tevoren niet maximaal uit, de patiënt ademt niet diep en rustig in, en de patiënt houdt de adem niet lang genoeg vast. Uit onderzoek naar het gebruik van droogpoederinhalatoren bij nieuw verwezen poliklinische patiënten met astma of COPD bleek dat er bij bijna één derde van de patiënten sprake was van foutief gebruik. Het aantal fouten bleek toe te nemen bij oudere patiënten en patiënten met ernstig COPD (Wieshammer en Dreyhaupt, 2008).

Verder blijkt, dat bij het gebruik van dosisaërosolen (MDIs) meer fouten worden gemaakt dan bij het gebruik van poederinhalatoren (DPIs) (Rootmensen *et al*, 2010). Bij multidose-DPIs wordt minstens één essentiële fout gemaakt door ongeveer 20% van de patiënten, bij capsule-inhalatoren is dat 45%, en bij MDIs zonder voorzetkamer is dat zelfs bij 80% van de patiënten het geval. Door het gebruik van een voorzetkamer kan het foutief gebruik van een MDI tot minder dan 50% worden gereduceerd (Rootmensen *et al*, 2010; Hagedoorn *et al*, 2013).

Inhalatie-instructie

Inhalatie-instructie en herhaling van deze instructie is een vereiste voor het aanleren van de juiste inhalatietechniek. Het belang van het aanleren van een juiste inhalatietechniek wordt echter nog steeds onderkend, en hier wordt tegenwoordig door zorgverleners in Nederland steeds meer aandacht aan besteed. Door gebrek aan eenduidigheid betreffende de inhoud van de inhalatie-instructies, worden er helaas in den lande veel verschillende methoden, technieken en protocollen gebruikt. Dit kan bij de patiënt tot onduidelijkheid leiden en foutief gebruik van medicatie in de hand werken. Het belang van het leveren van de juiste informatie en adequate instructies aan zorgverleners dient dan ook niet te worden onderschat.

Uniformiteit en eenduidigheid in evidence-based protocollen zou een belangrijke stap kunnen zijn ter verbetering van de inhalatietechniek. Dit is in 2007 het uitgangspunt geweest van het netwerk van longverpleegkundigen in de provincie Groningen om een regionaal project voor uniformering van inhoud en methodiek van de instructie voor inhalatiemedicatie op te starten. Samen met apothekers, longartsen en huisartsen zijn afspraken gemaakt over de rol van de verschillende hulpverleners en is scholing met gestandaardiseerd lesmateriaal en protocollen opgezet. Inmiddels is dit regionale initiatief landelijk uitgerold en zijn er in Nederland ongeveer 80 gekwalificeerde trainers actief. De Stichting Inhalatie Medicatie Instructie School (stichting IMIS) is hiervoor verantwoordelijk. De protocollen krijgen jaarlijks een update in verband met de nieuwste ontwikkelingen en richtlijnen. Bovendien worden ze wetenschappelijk getoetst door de afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie van de Rijksuniversiteit Groningen.

Een ander belangrijk initiatief op dit gebied is door de Long Alliantie Nederland (LAN), in het kader van het Nationaal Actieprogramma Chronische Longziekten, opgezet. Het betreft een project dat zich bezighoudt met het opzetten van een landelijke infrastructuur voor eenduidige inhalatie-instructie. De verschillende disciplines zijn vertegenwoordigd in de werkgroep (LAN, Longfonds, Cahag, (kinder)longartsen, apothekers, longverpleegkundigen, longfunctie-analisten, V&VN pvk/poh en IMIS). Deze werkgroep heeft als doel om een landelijke set uniforme en eenduidige inhalatie-instructies te ontwikkelen en een advies over het scholen van trainers en relevante zorgverleners te formuleren.

Rol van de openbaar apotheker

Voor de apotheker is een duidelijke rol weggelegd rondom de inhalatietechniek en inhalatie-instructie. Het zorgdragen voor het juiste gebruik van de medicatie behoort immers tot het takenpakket van de apotheker. Hierbij valt te denken aan het standaard geven van uitgebreide inhalatie-instructie op basis van de hierboven beschreven uniforme en eenduidige protocollen bij het afleveren van een eerste uitgifte inhalatiemedicatie (ook als patiënten aangeven het al te weten en de techniek te beheersen). Het hanteren van eenduidige en uniforme protocollen wordt hierbij ten zeerste aangeraden.

Daarnaast is gebleken, dat er bij patiënten behoefte is aan informatie/voorlichting over hun medicatie. Ook hierin kan de openbaar apotheker een belangrijke rol vervullen. Patiënten die weten wat de werking en de bijwerkingen zijn van de voorgeschreven medicatie en begrijpen waarom ze op een bepaalde manier het medicijn moeten inhaleren, zijn gemotiveerder om de medicatie (goed) te gaan gebruiken.

Bij een tweede uitgifte dient de inhalatietechniek te worden gecontroleerd. Ook bij chronisch gebruik van inhalatiemedicatie dient er jaarlijks aandacht te worden besteed aan (controle van) de inhalatietechniek.

Bij patiënten die inhalatiemedicatie gebruiken, dient te worden gestreefd naar uniform gebruik met maximaal twee (maar bij voorkeur één), verschillende toedieningssystemen per patiënt. De apotheker heeft de mogelijkheid hierop toe te zien in nauwe samenwerking met andere zorgverleners. Het inventariseren van de ervaringen van de patiënt met betrekking tot het gebruik van de voorgeschreven inhalator (vindt de patiënt het een prettig device?) is tevens raadzaam.

Bij het kiezen van het voor de patiënt meest geschikte device spelen meerdere factoren een belangrijke rol zoals bijvoorbeeld weerstand van het apparaat, mogelijkheid tot bewuste inhalatie en hand-mondcoördinatie. Kennis (niet alleen bij de patiënt maar ook bij de zorgverleners) over de werking van de verschillende inhalatoren is van cruciaal belang voor het optimaliseren van goed gebruik van de inhalatiemedicatie.

Zo blijkt in de praktijk het voorschrijven van een DPI met een hoge weerstand vaak ontraden te worden bij patiënten met een lage inspiratiekracht (zoals bijvoorbeeld bij patiënten met ernstig COPD). Dit is echter veelal onterecht. De achterliggende gedachte, dat een hoge inspiratoire flow altijd nodig is voor het gebruik van DPIs, berust op een misverstand (Rootmensen *et al*, 2010). Een ander misverstand is de veronderstelling dat een MDI gemakkelijker in gebruik is. Voor het gebruik van een MDI is namelijk een goede hand-longcoördinatie vereist. Patiënten blijken het namelijk

moelijk te vinden om tegelijk de dosisaërosol in te drukken en zich te concentreren op een goede inademing. Echter, bij het ontbreken van deze hand-longcoördinatie kan een voorzetskamer uitkomst bieden. Bij het gebruik van een voorzetskamer is het wel van belang de patiënt te instrueren over het allereerste gebruik van de voorzetskamer en het schoonmaken hiervan. In de praktijk blijkt ook dat patiënten het onhandig vinden de voorzetskamer mee te nemen. Een ander nadeel van het gebruik van een voorzetskamer is, dat er geen controle meer is over de inname van de juiste dosis, door het ontbreken van de check op potentieel medicatieverlies in de voorzetskamer. Desondanks wordt het gebruik van voorzetkamers sterk aangeraden.

Gezien de diversiteit aan inhalatiedevices is het onmogelijk één inhalatie-instructie op te stellen. Wel is het mogelijk enkele aandachtspunten te benoemen voor de verschillende groepen inhalatoren (zie tabel 1). De afzonderlijke protocollen voor inhalatie-instructie per device zijn via de website van IMIS te verkrijgen.

MDI met voorzetskamer*	MDI	DPI
goed schudden	goed schudden	gebruiksklaar maken volgens handleiding (per device verschillend)
dopje eraf	dopje eraf	maximaal en rustig uitademen
horizontaal houden en correct in voorzetskamer plaatsen	horizontaal houden	tanden en lippen om mondstuk
tanden en lippen om mondstuk	tanden en lippen eromheen	krachtig en diep of juist gelijkmatig en diep inademen (afhankelijk van de weerstand van device)
indrukken (1 pufje per keer)	maximaal en rustig uitademen	adem vasthouden (> 10 seconden of zolang het comfortabel is)
5 keer in- en uitademen via mondstuk	indrukken aan het begin van inademing	
	diep en rustig inademen	
schoonmaken van voorzetskamer volgens protocol (1 maal per week)	adem vasthouden (> 10 seconden of zolang het comfortabel is)	

Tabel 1. Cruciale stappen bij gebruik inhalatiemedicatie (MDI en DPI).

**de voorkeur gaat uit naar gebruik van MDI met voorzetskamer*

Verder is de patiënt gebaat bij een betere (regionale) samenwerking en afstemming tussen de verschillende zorgverleners. Bij de behandeling van patiënten met een longaandoening zijn verschillende zorgverleners betrokken, namelijk huisarts, longarts, longverpleegkundige, praktijkondersteuner en apotheker. Al deze zorgverleners

houden zich bezig met inhalatie-instructie en educatie op het gebied van medicatie. Hierdoor ontstaat het risico dat het onduidelijk is wie wat, en op welke wijze doet en wie waar verantwoordelijk voor is. Door samen te werken en de werkwijze op elkaar af te stemmen, kan de zorg worden gebundeld en efficiënter worden ingezet. Dit brengt voordelen met zich mee zowel voor de patiënt (eenduidigheid) als voor de diverse zorgverleners (tijdsbesparing). Het hanteren van dezelfde protocollen bij het geven van inhalatie-instructie draagt bij aan het optimaliseren van het gebruik van de inhalatiemedicatie.

Conclusie

Bij de behandeling van patiënten met longaandoeningen blijkt nog veel winst te behalen op het gebied van inhalatietechniek en eenduidige inhalatie-instructie. Samenwerking en afstemming tussen de verschillende zorgverleners betrokken bij de zorg aan patiënten die inhalatiemedicatie gebruiken, is onontbeerlijk.

Bij de zorg rondom patiënten met een longaandoening is het aanleren en controleren van de juiste inhalatietechniek van cruciaal belang. Het gebruik van eenduidige en uniforme protocollen bij het geven van inhalatie-instructie is zeer waardevol. Uitleg aan de patiënt over de werking van de medicatie en het belang van bepaalde stappen in de instructie, mag niet ontbreken. Op deze manier kunnen apothekers en andere betrokken zorgverleners een belangrijke bijdrage leveren aan het juiste gebruik van inhalatiemedicatie en dus aan de kwaliteit van zorg aan patiënten met longaandoeningen.

Literatuur

Hagedoorn P, Frijlink HW, Boer de AH. Inhalatietechnieken. *Resp News Int* 2013; 1.

Meek PM, Lareau SS, Fahy BE. Selection of aerosol delivery device. *International J Resp Care* 2006; 2: 130-133.

Rootmensen GN, Van Keimpema ARJ, Jansen HM, De Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with astma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aeros Med Pulm Drug Del* 2010; 23: 323-328.

Stichting IMIS: <http://www.stichtingimis.nl>

Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors. *Respiration* 2008; 75: 18-25.



Joke Bouwstra startte haar opleiding scheikunde aan de Universiteit van Utrecht waar zij in 1980 cum laude afstudeerde. In 1985 promoveerde zij aan dezelfde universiteit op het onderwerp 'Onderzoek naar het fasengedrag en de kristalstructuur van mengkristallen'. Na dit fundamenteel georiënteerde onderwerp, besloot zij haar onderzoeksgebied te verleggen in de richting van de toepassing. Zij werd aangesteld als universitair docent bij het Leiden Academic Center for Drug Research, onderdeel van de Leidse Universiteit. Gedurende de eerste jaren hield zij zich bezig met het ontwerpen van nieuwe (bioadhesieve) toedieningsvormen. Daarna besloot zij te gaan werken aan transdermale toediening van geneesmiddelen, vooral om haar fundamentele kennis op het gebied van fasengedrag en structuur beter te benutten. In 1997 werd zij hoofddocent en in 2003 professor in 'drug delivery'.

Toen zij startte op het gebied van transdermale toediening, hield zij zich bezig met het effect van vesiculaire formuleringen op het transport van geneesmiddelen door de huid. Hierbij spelen de interacties van deze formuleringen met de humane huid een belangrijke rol. Parallel hieraan startte zij onderzoek naar het fasegedrag en de organisatie van de lipiden in de huid, welke een cruciale rol spelen in de huidbarrièrefunctie. Naast vesiculaire formuleringen ging zij zich ook bezig houden met iontoforese, een techniek waarbij geneesmiddelen door middel van een zeer lage elektrische stroom versneld door de huid getransporteerd worden. In recentere jaren houdt zij zich bezig met vaccinatie via de huid en onderzoekt zij de verminderde barrièrefunctie in huidziekten, waar wederom de lipiden een belangrijke rol spelen. Joke Bouwstra heeft 11 patenten op haar naam staan en zij is (co-)auteur van meer dan 270 artikelen. In 2005 ontving zij de Simon Stevin prijs voor haar toegepast onderzoek. In 2011 ontving zij de CERIES-prijs voor haar onderzoek naar de barrièrefunctie in gezonde huid.

DE HUID, EEN VEELZIJDIG GRENSVLAK VOOR DE TOEDIENING VAN GENEESMIDDELEN

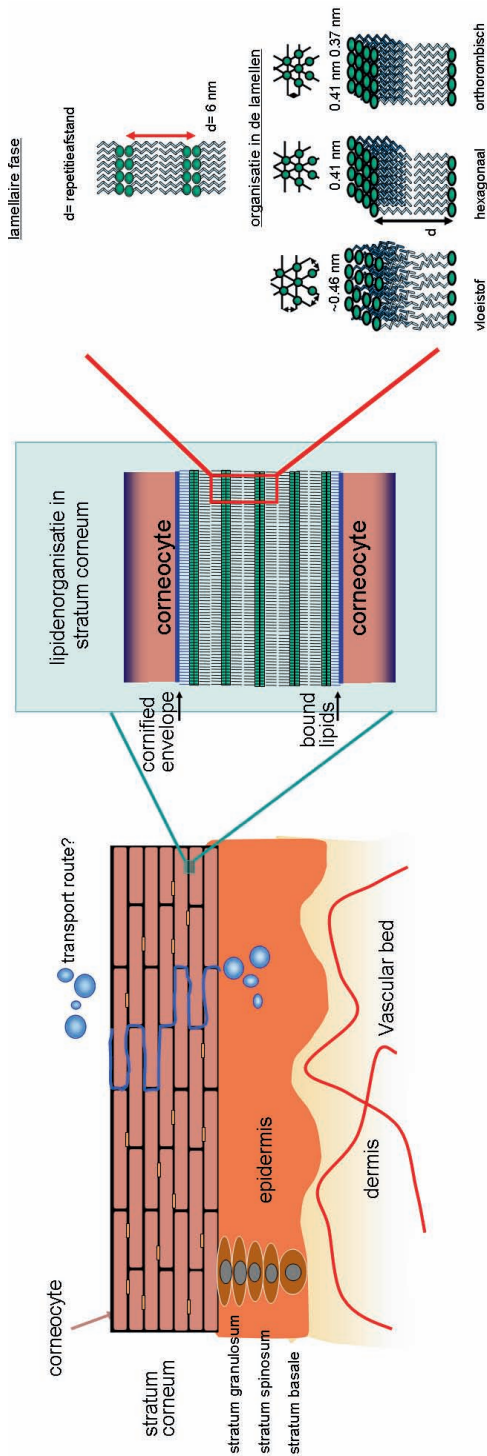
JA Bouwstra

Introductie

De eerste pleister die op de markt kwam was eind jaren zeventig, bijna 35 jaar geleden. Het is de scopolaminepleister die tot op de dag van vandaag nog steeds gebruikt wordt. Eind jaren zeventig dachten een aantal vooraanstaande wetenschappers, onder wie Dr Jane Shaw (president van ALZA Corporation, van 1987 to 1994), dat transdermale toediening voor een substantieel deel de orale toediening zou gaan vervangen. Dit is echter tot op de dag van vandaag niet gebeurd en daar zijn een aantal redenen voor. Een cruciale reden is, dat de natuur de huid ontworpen heeft om stoffen buiten het lichaam te houden, de centrale functie van de huid is dus de barrièrefunctie. Om iets over deze barrièrefunctie uit te kunnen leggen, zal er eerst heel in het kort ingegaan worden op de structuur van de huid.

Structuur en barrièrefunctie van de huid

De huid bestaat uit drie lagen. De binnenste laag is de subcutane vetlaag, waar zich de vetcellen in bevinden, en ook de haarzakjes en zweetklieren zitten in deze laag. De middelste laag is de dermis (voor een algemene uitleg over de structuur van de huid zie Schaefer en Redelmeier, 1996). De dermis (lederhuid) moet zorgen voor voldoende toevoer van voedingsstoffen naar de epidermis (opperhuid). In de dermis bevindt zich dan ook een zeer dicht netwerk van bloedvaten. De tast, oftewel het voelen via de huid, is ook gelokaliseerd in deze laag, aangezien de uiteinden van de zenuwen zich in deze laag bevinden. Ook collageen (bindweefsel), dat de huid stevig en soepel maakt, maar welke functie zeer sterk afneemt bij de oudere huid, bevindt zich in de dermis. De meest voorkomende cellen in de dermis zijn de fibroblasten, die verantwoordelijk zijn voor de productie van het collageen, maar ook groeifactoren aanmaken, die de differentiatie en proliferatie van huidcellen in de epidermis beïnvloeden. Andere celtypen zijn de dendritische cellen en Merkel-cellen. De dendritische cellen hebben een belangrijke functie in de bescherming van de huid tegen ongewenste indringers en zijn de eerste schakel voor het initiëren van de adaptieve immuunrespons. De buitenste huidlaag is de epidermis, zie figuur 1.



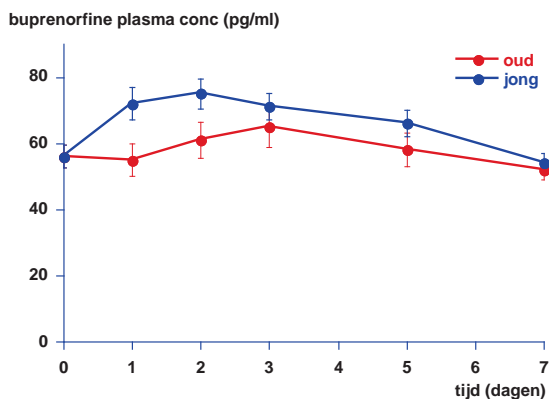
Figuur 1. Schematische doorsnede van de huid. De huid bestaat uit de dermis en de epidermis. De epidermis bestaat uit een aantal cellagen, stratum basale, stratum spinosum en stratum granulosum. Het bovenste laagje van de epidermis is de hoorlaag of het stratum corneum. Deze laag is belangrijk voor de barrièrefunctie. De laag bestaat uit dode cellen (corniceocyten). In de intercellulaire ruimten bevinden zich vetten (lipiden) die regelmatig in lipiden bilagen gerangschikt zijn met een bepaalde dikte, genoemd de repetitieafstand. Binnen deze lagen vormen de lipiden een orthorombische structuur. Deze structuur is dichter dan de hexagonale (vloeibare) structuur en daardoor belangrijk voor de barrièrefunctie.

In het vitale gedeelte van de epidermis bevinden zich alleen cellen. De meest voorkomende groep van cellen zijn keratinocyten. Deze keratinocyten prolifereren in de basale laag in de epidermis (stratum basale). Zodra de cellen ontsnappen naar het erboven gelegen stratum spinosum, beginnen de keratinocyten te differentiëren. De functie, vorm en inhoud van de cellen veranderen tijdens het transport richting het oppervlak van de huid. Nadat de cellen gemigreerd zijn vanuit het stratum basale, via het stratum spinosum, naar het stratum granulosum worden granulae (kleine ronde celorganellen) gesynthetiseerd, ter voorbereiding van de vorming van het stratum corneum. Eén type granulae bevat vooral pakketjes eiwitten (keratohyalin granulae), terwijl een ander type (de lamellaire granulae) vooral lipiden (vetten) bevat. Dit materiaal wordt gebruikt als bouwstenen voor de buitenste laag van de epidermis, bestaande uit dode cellen (corneocyten) met een lipidenmatrix tussen de cellen. Deze laag, het stratum corneum of de hoornlaag, vormt de belangrijkste barrière voor de opname van stoffen en dus ook geneesmiddelen via de huid. Deze laag tijdelijk meer permeabel maken is één van de uitdagingen van transdermale toediening van stoffen. Omdat de huidvetten zeer belangrijk zijn voor deze huidbarrièrefunctie, zal dit in meer detail uitgelegd worden. De lipiden vormen een gelaagde structuur. Deze lagen zijn zeer regelmatig op elkaar gestapeld (geordend) en worden lamellaire structuren genoemd. Binnen deze lagen zijn de lipiden ook regelmatig geordend in een zogenaamde kristallijne orthorombische structuur. Zowel de lipidenlagen als ook de orthorombische structuur zijn uiterst belangrijk voor het goed functioneren van de huidbarrièrefunctie (Bouwstra *et al*, 2003). De huid is niet overal even dik. Zo is de huid achter de oren heel dun en dat is de reden waarom de scopolaminepleister (scopolamine wordt gebruikt bij reisziekte) juist daar wordt aangebracht. Wat betreft de hoornlaag, of het stratum corneum, zijn er ook grote verschillen in dikte en samenstelling. Gemiddeld is deze laag zo'n 10-20 µm dik (humane huid). Echter, in de handpalmen is het stratum corneum 80-100 µm dik en bevat nagenoeg geen lipiden.

Waarom transdermale toediening?

Waarom zijn we überhaupt geïnteresseerd in transdermale toediening? Uiteraard omdat een aantal geneesmiddelen niet of nauwelijks via de orale route toegediend kan worden. Dat betreft vooral peptiden en therapeutische eiwitten, stoffen die slecht in water oplosbaar zijn, maar ook kleine moleculen, zoals een aantal dopamine-agonisten. Ook fentanyl en estradiol worden niet efficiënt in het lichaam opgenomen via het maag-darmkanaal wegens het first-pass-effect. Echter, transdermale toediening heeft

naast het vermijden van het zogenaamde first-pass-effect nog een aantal voordelen, zoals het creëren van constante plasmaspiegels van een geneesmiddel (zie figuur 2), wat vooral voor geneesmiddelen met een klein therapeutisch venster erg belangrijk is. Tevens zijn er een aantal praktische voordelen, zoals het vervangen van een pleister slechts een maal per dag of zelfs 1 maal per 3 of 7 dagen. Ook de dosisregulatie kan eenvoudig: door de pleister kleiner te maken kan de hoeveelheid geneesmiddel toegediend per dag verminderd worden.

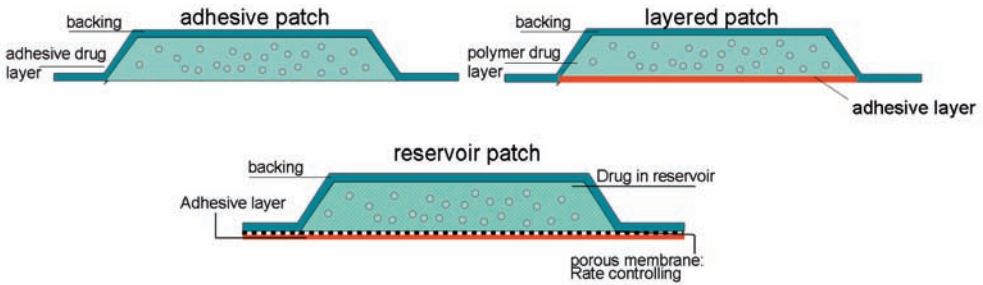


Figuur 2. Constante plasmaspiegels voor het opioïd buprenorphine toegediend via een transdermale pleister aan twee groepen personen (naar Al-Tawel et al, 2013).

Pleisters: ontwikkeling en geneesmiddelen op de markt voor transdermale toediening

Algemeen

Na de marktintroductie van de eerste transdermale pleister in 1979 in de Verenigde Staten (Parrott, 1989), kwam het onderzoek naar transdermale toediening van geneesmiddelen pas echt goed op gang. Het leek een ongelooflijk veelbelovende toedieningsroute. In begin jaren tachtig werden al snel transdermale pleisters op de markt gebracht die ook andere geneesmiddelen bevatten (zowel in de Verenigde Staten als in Europa), zoals de nicotine- en nitroglycerinepleisters (Prausnitz *et al*, 2004). Het bijzondere van nitroglycerine is, dat deze in drie soorten pleisters op de markt kwam, de zogenaamde matrixpleister, de gelaagde pleister en de adhesieve pleister. De drie soorten pleisters hebben allemaal een beschermende onderlaag en toplaag. Voor het overige zijn er grote verschillen, zie figuur 3.



Figuur 3. Schematische voorstelling van drie verschillende soorten pleisters. De adhesieve pleister bestaat uit een adhesieve laag met het geneesmiddel. Er vindt geen sturing van geneesmiddelaafgifte plaats. De gelaagde pleister heeft een adhesieve laag voor een goed contact met de huid. Deze laag kan ook sturend optreden ten aanzien van de hoeveelheid geneesmiddel die geabsorbeerd wordt in de vitale huid. De reservoirpleister bevat een reservoir met geneesmiddel, een poreuze membraan om de afgifte van het geneesmiddel te sturen en een adhesieve laag voor het contact met de huid.

Zo bestaat de adhesieve pleister naast de al genoemde afschermende laag alleen uit een adhesieve laag die zowel het geneesmiddel bevat als ook voor een uitstekend contact met de huid zorgt. Een adhesieve laag is een belangrijke onderdeel van elke transdermale pleister en bestaat uit polymeer materiaal dat pas klevend wordt na het uitoefenen van een lichte druk. Voorbeelden zijn polymeer materiaal met als basismateriaal een acrylaat, rubber of silicone. Een bekend voorbeeld is polyisobutylene. Vanuit de pleister wordt het geneesmiddel niet-gecontroleerd afgegeven aan de huid. Dit betekent, dat de snelheid waarmee stoffen opgenomen worden in het lichaam door de barrièrefunctie van de huid wordt bepaald. Dit kan een nadeel zijn voor geneesmiddelen met een klein therapeutisch venster, aangezien de barrièrefunctie van persoon tot persoon zal verschillen. De gelaagde pleister en de matrixpleister kennen dit nadeel niet. Daar wordt de opname via de huid mede bepaald door de afgiftesnelheid vanuit de pleister. Deze wordt gestuurd door naast een niet-adhesieve laag met het geneesmiddel een extra adhesieve laag (gelaagde pleister) aan te brengen of nog een extra poreuze membraan bovenop de adhesieve laag (matrixpleister). De gelaagde en de matrixpleisters hebben vooral het nadeel dat ze ingewikkeld zijn om te produceren. Wij zien dan ook dat van alle pleisters op de markt zijn gebracht in de laatste 24 jaar, in de loop der jaren het percentage adhesieve pleisters steeds groter wordt. Na de succesvolle invoering van de scopalamine- en nitroglycerinepleisters werd de fenatylmatrixpleister, onder de merknaam Durogesic[®], op de markt gebracht. Dit bleek een enorm commercieel succes met een totale markomzet van meer dan 2 miljard dollar in 2004, een topjaar voor Durogesic[®] (Watkinson, Epub 2013). Daarna verliep het patent en nu zijn er een groot aantal

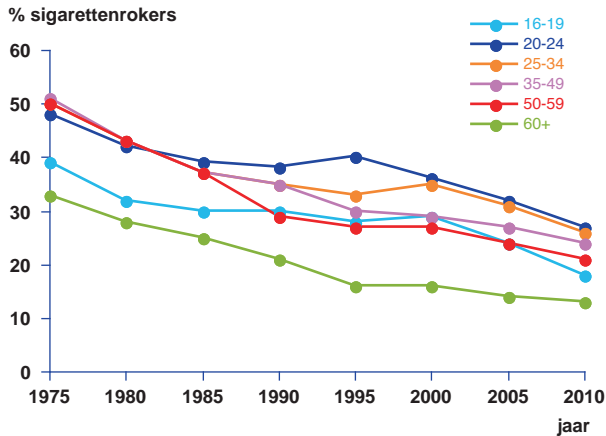
generieke fentanylpleisters op de markt, te weten pleisters ontwikkeld door Mylan in 2005, Lavipharm in 2006, Actavis and Watson in 2007, Aveva in 2008, Noven in 2009, and Mallinckrodt in 2011 (Verenigde Staten). De Durogesic[®] is het grootste commerciële succes betreffende de transdermale pleisters wereldwijd. De ontwikkeling van pleisters voor al op de markt zijnde geneesmiddelen zette zich voort (zie tabel 1 voor een overzicht van de geneesmiddelen), maar het bleek dat transdermale toediening alleen succesvol is voor potente geneesmiddelen, dat wil zeggen voor farmaca waarvan weinig actieve stof nodig is voor een goede werkzaamheid, met een enigszins lipofiel (goed oplosbaar in vet) karakter.

Dit is te wijten aan de uitstekende barrièrefunctie van de huid. Toch moeten we zeker niet negatief zijn over het tot nu toe behaalde succes. Hoewel de transdermale route bij lange na niet het succes is geworden, waar menigeen in de beginperiode van gedroomd had, zijn er toch inmiddels zo'n 17 geneesmiddelen in pleisters geregistreerd, die dus via de huid toegediend worden. En de ontwikkelde pleisters zijn allemaal succesvol gebleken. Ook hoopvol is dat er vanaf 2005 een aantal nieuwe pleisters op de markt zijn gebracht. Transdermale toediening heeft zeker potentie en de verwachting is dan ook dat de markt de komende jaren zal groeien. Er zijn twee pleisters die extra aandacht verdienen, te weten de nicotine- en de rotigotinepleister (Neupro[®]).

scopolamine	travel sickness	1979
nitroglycerin	angina	1982
clonidine	hypertension	1984
estradiol	female HRT	1986
fentanyl	chronic pain	1990
testosteron	hypogonadism	1995
nicotine	smoking cessation	1996
estradiol/norethindronacetaat	female HRT	1998
ethinylestradiol/norelgestromin	female contraception	2001
oxybutynine	enuresis	2003
methylphenidaat	ADHD	2006
selegiline	depression	2006
rivastigmine	alzheimer's disease	2007
rotigotine	parkinson's disease and restless leg syndrome	2007 / 2012 (a)
granisetron	chemotherapy-induced emesis	2008
buprenorphine	moderate to severe pain	2010

Tabel 1. Transdermale geneesmiddelen op de markt in een pleister. Het betreft hier middelen op de markt in de Verenigde Staten (uit: Watkinson, 2013)

(a) van de markt gehaald in de Verenigde Staten in 2008, geherformuleerd in een pleister en weer op de markt gebracht in 2012.



Figuur 4. Afname in rookverslaving in Groot Brittannië. Hoewel verminderd sinds halverwege de jaren 70, is het nog steeds een groot probleem (uit: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung/smoking/lung-cancer-and-smoking-statistics>).

Nicotinepleisters

In het midden van de jaren 80 van de vorige eeuw waren er verschillende farmaceutische bedrijven die mogelijkheden zagen om een nicotinepleister op de markt te brengen om van rookverslaving af te komen. Er was een enorme markt voor de nicotinepleisters. Alleen al in de Verenigde Staten waren er zo'n 50 miljoen rokers, waarvan 25% wilde stoppen. Ook in Groot Brittannië was en is dit percentage hoog (zie figuur 4).

Er waren 4 bedrijven die simultaan aan een pleister werkten, namelijk Alza, Ciba Geigy, Elan en Cygnus. Alle pleisters bevatten een adhesieve laag, een apart geneesmiddelreservoir en Nicoderm CQ had zelfs een controlerend membraan, om de afgifte te reguleren. In de periode 1991-1992 werden alle vier de pleisters door de FDA (Food and Drug Administration) goedgekeurd. De totale markt omzet gedurende het eerste jaar was al meer dan 1 miljard. Hiermee was naast Durogesic® een ander enorm succes voor transdermale toediening van geneesmiddelen een feit. De nicotinepleisters zijn nu zelfs in de drogisterij te koop.

Neupro

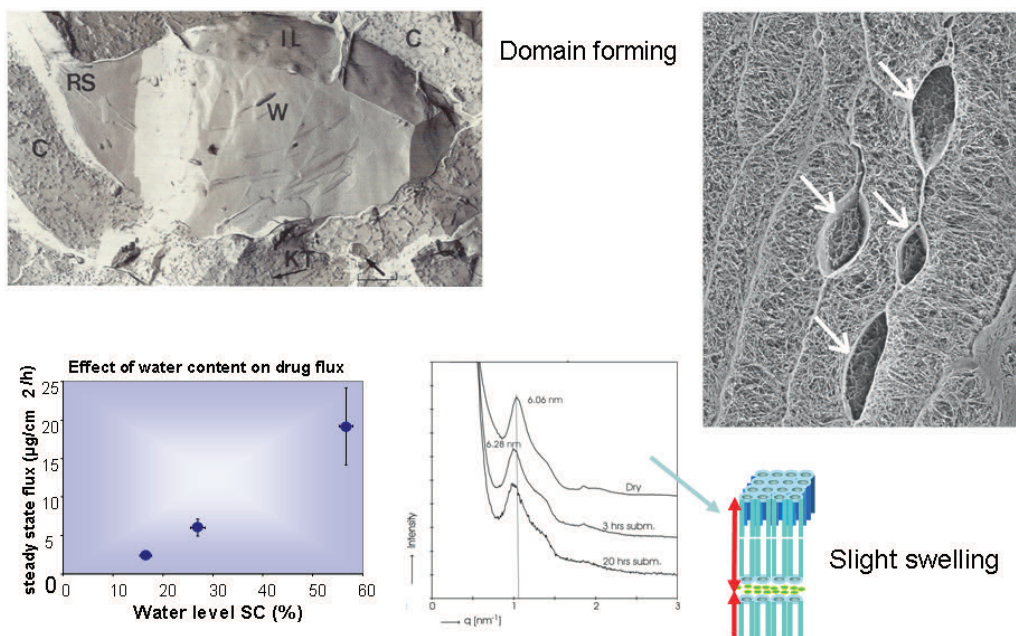
De Neupro®-pleister verdient aparte aandacht. Neupro® bevat als actief bestanddeel de dopamine-agonist rotigotine en wordt voorgeschreven bij de ziekte van Parkinson. Het is de enige pleister, waarbij niet alleen de pleister, maar ook het actieve bestanddeel nieuw op de markt is gekomen. Alle andere pleisters bevatten een farmacon dat al

op de markt was voordat het in een pleister verpakt werd. Er waren bij Neupro® veel uitdagingen te overwinnen, alvorens het op de markt kwam en zelfs toen waren er nog problemen. Het geneesmiddel is ontwikkeld in Groningen bij de groep van Horn (Horn *et al*, 1984) en heeft dus een Nederlandse oorsprong. Nelson Research (Irvine CA, USA) had oorspronkelijk een licentie op het patent van rotigotine, maar toen orale toediening niet mogelijk bleek te zijn, omdat rotigotine in het maagdarmkanaal sterk afgebroken wordt, werd de ontwikkeling van rotigotine voor orale toediening gestopt. Kort daarna startte het onderzoek naar transdermale toediening van deze stof. Er waren echter problemen. Nelson Research werd overgenomen en na een aantal jaren werd het onderzoek naar transdermale toediening van Neupro stopgezet. Dankzij het geloof van Dr McAfee in een transdermale pleister voor rotigotine (McAfee, 2013) werd er toch weer een doorstart gemaakt. Rotigotine bleek geschikt voor transdermale toediening en fase I-studies volgden. Er werd aangetoond dat een rotigotinepleister effectief zou kunnen zijn voor de behandeling van Parkinson-patiënten. Bij deze ontwikkeling tot en met de fase I-studies speelde Lohman Therapeutic Systems (LTS), de grootste pleisterfabrikant in de wereld, een grote rol. In 1998 werden de rechten door Schwarz-Pharma opgekocht en die ontwikkelde de Neupro®-pleister. Omdat fase II- en III-studies zeer veel tijd kostten, vooral door de grote variabiliteit in het ziektebeeld bij de patiënten, kwam de pleister pas in 2007 op de markt, 23 jaar nadat het geneesmiddel ontwikkeld was. Ook toen waren er nog problemen. In het algemeen bevatten pleisters het geneesmiddel in zo hoog mogelijke concentraties, dit wil zeggen dicht bij de verzadigingsconcentratie. Het bleek dat rotigotine zeer langzaam uitkristalliseerde in de pleister. Daarom werd Neupro® tijdelijk van de markt gehaald in de Verenigde Staten (2008), gereformuleerd en opnieuw geïntroduceerd in 2012 in de Verenigde Staten. In Europa heeft de verkoop van Neupro® nooit helemaal stil gelegen, omdat patiënten die goed op deze medicatie reageerden, Neupro® mochten blijven gebruiken. De ontwikkeling van Neupro® was een uitzonderlijk lange weg van bench to market.

Penetratiebevorderaars

De meeste van de bovengenoemde pleisters maken gebruik van een natuurlijke penetratiebevorderaar, namelijk water. Water wordt verdampt via de huid, niet alleen via de zweetklieren, maar ook via de hoornlaag. Door het opbrengen van een pleister wordt de huid op die plek afgedekt. Het water kan niet meer verdampen (het wordt een occlusieve (afdekkende) pleister genoemd), waardoor er een ophoping van water plaatsvindt in de hoornlaag. Dit bevordert het transport van geneesmiddelen door deze

hoornlaag (Suhonen *et al*, 1999; Lane, 2013). Een voorbeeld van het bevorderen van het transport door de hoornlaag, weliswaar onder extreme omstandigheden, is gegeven in figuur 5. Hierbij is duidelijk te zien, dat een verhoging van het watergehalte het transport van de dopamine-agonist rotigotine bevordert. De reden voor dit verhoogde transport is nog steeds een discussiepunt. In ieder geval worden waterdomeinen in de cellen gevormd, maar ook tussen de cellen in de hoornlaag, zoals te zien is in figuur 5.

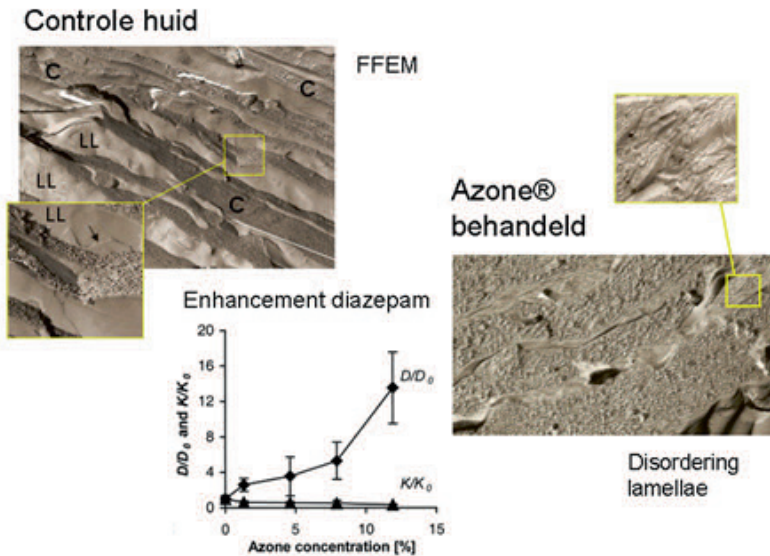


Figuur 5. Flux (in $\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$) van de dopamine-agonist rotigotine als functie van het watergehalte in de hoornlaag (panel linksonder). Bij hoge watergehaltes kan de flux drastisch oplopen. Waterdomeinen (W) worden gevormd tussen de cellen (C, panel linksboven). RS= ruwe structuur en betekent dat de lipidenstructuur mogelijk iets veranderd is. Tevens vindt een zeer zwakke zwellings plaats, dat wil zeggen dat enkele watermoleculen in de buurt van de hydrofiële kopgroepen van de lipidmoleculen aanwezig zijn. Rechts boven: de witte pijlen geven ook waterdomeinen tussen de cellen aan.

In de lipidenmatrix van deze laag leidt water ook tot hele kleine structurele veranderingen, zoals de aanwezigheid van minimale hoeveelheden water bij de hydrofiële (waterminnende) kopgroepen van de lipiden, dat een verhoging van de mobiliteit van deze lipiden te weeg brengt. In hoeverre dit bijdraagt tot de penetratiebevorderende werking van water is nog steeds niet bekend. Niet alleen water, maar ook andere penetratiebevorderaars werden in de jaren 80 en 90 in de

vorige eeuw onderzocht. Het gebruik van penetratiebevorderaars had vooral het doel om efficiënter geneesmiddelen toe te kunnen dienen, maar ook om de bestaande pleisters zo klein mogelijk te maken. Immers, een hoger transport leidt tot een kleiner benodigd oppervlakte om een therapeutisch effect te bewerkstelligen. Uiteraard is dan het dragen van een pleister minder belastend voor de patiënt. In het algemeen kunnen de penetratiebevorderaars in twee groepen ingedeeld worden. De eerste groep bestaat uit penetratiebevorderaars die vooral de oplosbaarheid van het geneesmiddel verhogen, zoals propyleenglycol, dimethylsulfoxide (DMSO), ethanol en ook terpenen. Een verhoogde oplosbaarheid leidt tot hogere concentraties actieve stof in de hoornlaag, wat het transport van de actieve stof bevordert. Dit is voornamelijk interessant voor lipofiele farmaca. De tweede groep penetratiebevorderaars verandert de opbouw van de lipiden in de huid. Dit zijn vooral oppervlakte actieve stoffen (*surfactants*) zoals vetzuren, maar ook terpenen en esters. Een bekend voorbeeld van een penetratiebevorderaar, toegepast in pleisters, is oliezuur, een vetzuur met 18 koolstofatomen met een onverzadigde binding. De penetratiebevorderaars kunnen de lipiden in de huid een meer vloeibaar karakter geven, ze kunnen de opbouw van de lipidenlagen verstoren, of ze kunnen aparte gebieden vormen binnen de lipidenlagen of helemaal apart van de lipiden domeinen vormen (Potts *et al*, 1991). Er is veel onderzoek gedaan naar het effect van laurocapram (Azone[®]) op de lipidenopbouw in de hoornlaag. Azone[®] bevordert de penetratie door de structuur van de lipidenlagen te veranderen, aparte domeinen tussen de cellen te vormen en de lipiden een vloeibaarder karakter te geven. Dit heeft tot gevolg dat de diffusiecoëfficiënt van het geneesmiddel in de hoornlaag verhoogd wordt, zie figuur 6.

Echter, dit penetratiebevorderend onderzoek vond veelal plaats in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw. In die tijd was er nog weinig bekend over huidirritatie en dit bleek voor veel penetratiebevorderaars een beperkende factor: een potente penetratiebevorderaar bleek vaak ook een te hoge huidirritatie te geven. Zo werd Azone[®] uiteindelijk nooit door de FDA goedgekeurd en veel andere surfactants bleken ook tot huidirritatie te leiden. Het eerder onderkennen van dit probleem zou waarschijnlijk tot betere resultaten geleid hebben en tot een efficiëntere ontwikkeling van nieuwe penetratiebevorderaars voor de toepassing in de transdermale route.



Figuur 6. Azone verhoogt de diffusiecoëfficiënt (D) van diazepam (Schückler en Lee, 1993), terwijl de oplosbaarheid (K) niet verandert. Dit is onder andere het gevolg van een verandering van de ordering van de lamellen in de lipidenmatrix in de hoornlaag.

Andere vormen van penetratiebevordering

Begin jaren 80 ontstonden er andere methoden om de penetratie van stoffen door de huid te bevorderen. Vooral het gebruik van liposomen, nanopartikels bestaande uit een of meerdere lipiden membranen, die een waterig intern volume omsluiten, trok veel aandacht. Voor transdermale toediening werden ze geïntroduceerd door Mezei (Mezei en Gulasekharan, 1980). Deze groep poneerde dat liposomen intact door de huid zouden penetreren met het geneesmiddel geassocieerd aan deze nanodeeltjes. Er kwam weldra een wetenschappelijk discussie op gang en er werden vervolgstudies uitgevoerd. Aan het eind van de jaren tachtig waren er genoeg aanwijzingen, vooral gebaseerd op onderzoek van liposomen variërend in grootte, aantal bilagen, en de aggregatie toestand van de bilagen (vloeibare of kristallijn), dat er geen intacte penetratie van liposomen plaatsvond. Dit is te verwachten, gezien de compacte structuur van de hoornlaag (Schreier en Bouwstra, 1994). In het begin van de jaren negentig werd een nieuw type liposomen geïntroduceerd door de groep van Cevc (Cevc en Blume, 1992). Deze liposomen bestonden uit vervormbare bilagen, doordat de grensvlakspanning heel erg laag gehouden werd. Dit was mogelijk door aan de fosfolipidenbilagen oppervlakte-actieve stoffen toe te voegen, zoals galzouten. Door

de elasticiteit van de dergelijke membranen veranderen de liposomen gemakkelijk van vorm tijdens het transport door de huid heen. Een aantal groepen heeft inderdaad aangetoond dat dit soort vervormbare liposomen leiden tot een verhoogd transport van geneesmiddelen door de huid. Tevens werd aangetoond dat ze een unieke interactie met de huid aangaan en dat het belangrijk is om de geneesmiddelen te associëren met deze nanodeeltjes (Honeywell-Nguyen *et al*, 2006). Het bedrijf IDEA, opgericht door Cevc, initieerde in 2008 fase III-studies met ketoprofen als actieve stof. De formulering, ketoprofen in een transfersomegel, had de productnaam Diractin®. Uiteindelijk is het product in 2009 teruggetrokken, na een teleurstellende uitkomst van deze fase III-studies (Conaghan *et al*, 2013). Weliswaar werd er een effect gezien, maar deze was ook aangetoond in de placebogroep. Er is momenteel een progesteron bevattende liposomenformulering op de markt gebracht in de Verenigde Staten door het bedrijf NOW Foods (www.now-foods.com/personal-care/products). Intact transport door de hoornlaag, waarbij liposomen in de vitale epidermis worden opgenomen, is nooit aangetoond. Tot op de dag van vandaag is dit nog steeds een punt van discussie, vooral met de huidige aandacht voor nanotechnologie is dit weer erg actueel.

Technologische benaderingen voor transdermale applicatie

Iontoforese

Transdermale toediening van geneesmiddelen kan ook bevorderd worden door fysische methoden, zoals het aanleggen van een elektrisch veld over de huid, genoemd iontoforese (Kalia *et al*, 2004). Door dit elektrische veld worden vooral geladen moleculen, maar ook ongeladen moleculen, versneld door de hoornlaag getransporteerd. Dit verhoogt niet alleen het maximale transport door de huid, maar bekort ook de zogenaamde lagtime: de tijd nodig om tot een constant transport te komen. Hierbij spelen een aantal factoren een rol: 1) een verhoogd transport als een direct gevolg van het aangelegde elektrisch veld, de zogenaamde elektromigratie. Dit is alleen effectief voor geladen geneesmiddelen. En 2) elektro-osmose. Door de negatieve lading van de huid wordt het transport van positieve en neutrale stoffen verhoogd als gevolg van een netto watertransport van de positief naar de negatief geladen electrode. Tijdens iontoforese is slechts een stroom van enkele milliampères nodig om het transport van een geneesmiddel met een factor 10 te verhogen. Het grote voordeel van deze techniek is dat de hoeveelheid geneesmiddel, getransporteerd door de huid, nauwkeurig is in te stellen, wat met geen andere methode mogelijk is. Tevens is de zogenaamde vertragingstijd (de *lagtime*), de tijd die nodig is totdat een constant

transport van het geneesmiddel door de huid bereikt wordt, vele malen korter dan met passieve diffusie. Dit is ook een enorm voordeel. Er zijn veel studies uitgevoerd, zowel *in-vitro* als in proefdieren, maar ook in humane vrijwilligers en patiënten. Veel van deze studies gaven aan dat dit een veelbelovende techniek is. Geneesmiddelen zoals dexamethason, ketorolac, calcitonine en lidocaine werden getest, maar ook peptiden en therapeutische eiwitten. Terwijl passieve toediening via de pleister het meest effectief is voor enigszins lipofiele geneesmiddelen, is iontoforese het meest effectief voor hydrofiele stoffen. Er is ook onderzoek gedaan naar het transport van insuline via de transdermale route, voor een gecontroleerde toediening van dit geneesmiddel. Echter, helaas zijn de fysisch-chemische eigenschappen van insuline niet echt ideaal om via iontoforese toegediend te worden. De pH van de formulering voor een effectief transport door de huid via iontoforese moet zo gekozen worden dat de hoornlaag een negatieve lading heeft, wat boven het iso-elektrisch punt van de hoornlaag is. Het iso-elektrisch punt van de hoornlaag is ongeveer 4.8. Helaas is het zo dat bij deze hogere pH waarden (> 4.8) insuline ook negatief geladen is.

Ons onderzoek focuste zich op dopamine-agonisten. Immers, de meeste dopamine-agonisten, gebruikt voor een symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson, worden in het maagdarmkanaal enzymatisch afgebroken. Bovendien is een nauwkeurige dosering van deze groep geneesmiddelen zeer belangrijk. In patiënten met de ziekte van Parkinson is inderdaad aangetoond dat een hogere stroomdichtheid een hogere plasmaspiegel van apomorfine tot gevolg heeft (Boddé *et al*, 1998). Op het eerste gezicht lijkt iontoforese dus een prachtige methode. Echter, er is ook een 'maar'! Het eerste apparaat dat op de markt kwam was het glucosehorloge: met behulp van omgekeerde iontoforese werd glucose uit de epidermis geëxtraheerd. Het principe is zeer aantrekkelijk voor diabetespatiënten. Het glucosegehalte in de epidermis is een directe maat voor het glucosegehalte in het bloed (Potts *et al*, 2002). Met het gebruik van dit glucosehorloge voorkwam men het veelvuldig prikken van deze patiënten en bovendien konden de patiënten de glucosebloedspiegel nauwkeurig en veel vaker aflezen. Maar er waren twee problemen. Het glucosehorloge moest allereerst elke dag gekalibreerd worden. Ten tweede leidde het dragen van het glucosehorloge bij een klein percentage van de patiënten tot huidirritatie. Misschien was de technologie zijn tijd te ver vooruit en was de FDA nog niet toe aan dit soort noviteiten? Nadat het glucosehorloge enige tijd in Groot Brittannië op de markt was, werd het van de markt gehaald, mede door de bovengenoemde twee problemen. De technologie werd door Cygnus en Sankyo Pharma op de markt gebracht. Vervolgens werd Cygnus overgenomen door Johnson & Johnson, dat zelf ook andere technologieën ontwikkelde

om het glucosegehalte non-invasief te meten. Een goede reden om het glucosehorloge van de markt te houden en niet verder te ontwikkelen.

Het tweede bedrijf dat gebruik maakte van de iontoforesetechnologie was Vyteris. Zij brachten een iontoforesepleister op de markt in de Verenigde Staten en Europa die lidocaine bevatte. Deze pleister had tot doel een zeer snelle lokale verdoving in de huid te bewerkstelligen. Echter, hoewel binnen een paar minuten de verdoving een feit was, is ook deze pleister niet een groot succes geworden. In een tijd waarin geneesmiddelen en toedieningsvormen goedkoper moesten worden, was dit voor een lokale verdoving een dure technologie. Dit leidde tot lage verkoopcijfers, waardoor men besloot de pleister in 2008 van de markt te halen.

Tenslotte wordt hier genoemd Ionsys™ (Fentanyl Iontophoretic Transdermal System), een iontoforesepleister ontwikkeld door Alza. Het bevat fentanylcitraat en is ontwikkeld voor postoperatieve pijnbestrijding, een zeer mooi systeem en een technologisch hoogstandje, of toch niet? Door een druk op een knop wordt er een hoeveelheid fentanylcitraat afgegeven en getransporteerd door de huid. De patiënt kan dus zelf bepalen wanneer fentanyl toegediend wordt. In 2006 werd de Ionsys goedgekeurd door zowel de European Medicines Agency (thans EMA) als de FDA (<http://www.docguide.com/alza-corporation-receives-fda-approval-ionsys-fentanyl-iontophoretic-transdermal-system>). Pas in 2008 kwam de pleister op de markt, maar werd al na een paar maanden van de markt gehaald, vanwege instabiliteit (corrosie) van de electrodes. Deze instabiliteit van de electrodes leidde tot een zekere variatie in de hoeveelheid toegediend fentanyl, wat bij dit geneesmiddel niet getolereerd kan worden, daar het een smal therapeutisch venster heeft. Er is echter nog hoop voor Ionsys™. Incline heeft in 2010 het Ionsys™-systeem opgekocht en is momenteel bezig het vertrouwen van de patiënt en de autoriteiten terug te winnen. Zij hopen het systeem in 2014 weer op de markt te brengen. Dit zou fantastisch zijn!

Andere technologische benaderingen

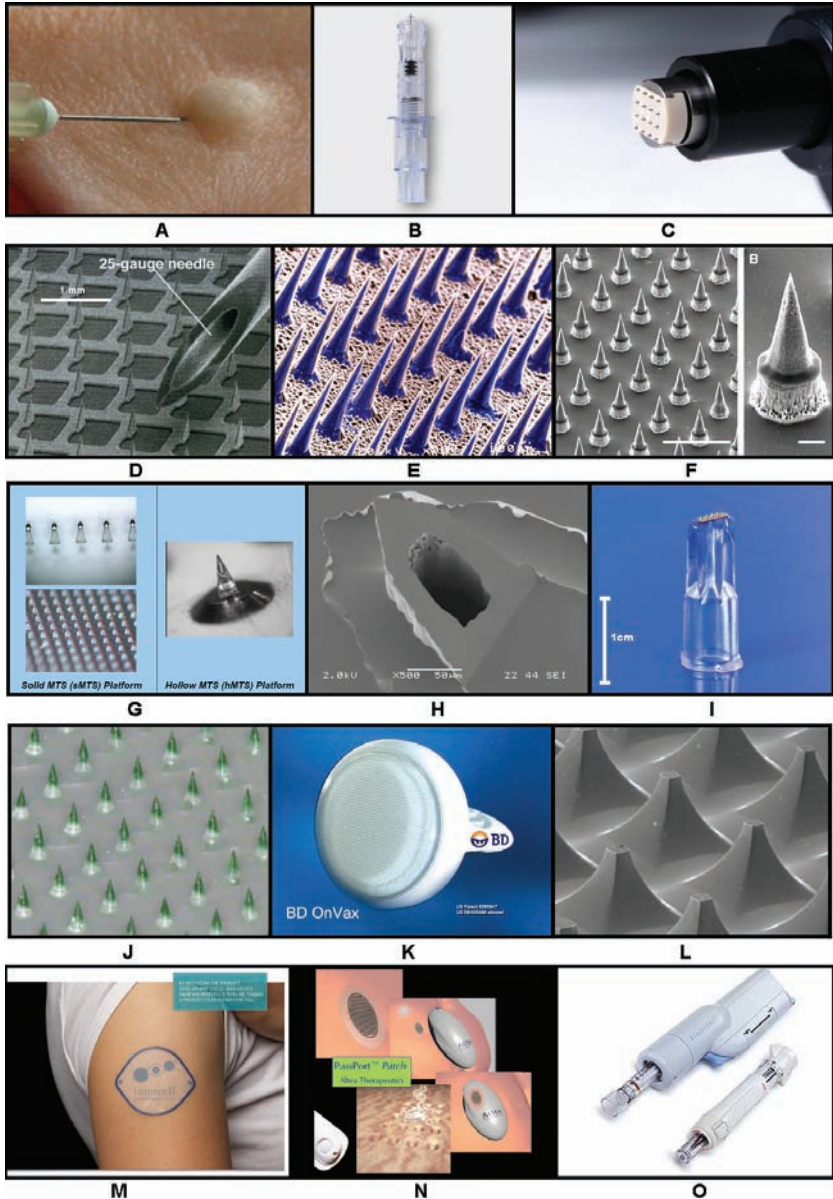
Er zijn ook andere technologische hoogstandjes waar aan gewerkt wordt (Prausnitz *et al*, 2004). Ze worden hier heel kort aangestipt.

Sonophoresis is een technologie om met name moleculen met een moleculair gewicht van boven de 500 Dalton door de huid te transporteren. Deze technologie maakt gebruik van hoogfrequente geluidsgolven, die vibraties bij de huidlipiden teweegbrengen, wat vooral kleine golven in de lipidenmembranen veroorzaakt. Elektroporatie maakt gebruik van hoogvoltagepulsen die de lipidenorganisatie in de huid veranderen, wat weer in een verhoging van het transport door de hoorlaag

resulteert. Microjet: hele kleine hoeveelheden vloeistof worden in de epidermis en/of dermis afgegeven. Vooral voor vaccinatie zou dit een succesvolle techniek kunnen zijn. Met alle drie de technologieën zijn er nog geen producten op de markt gebracht.

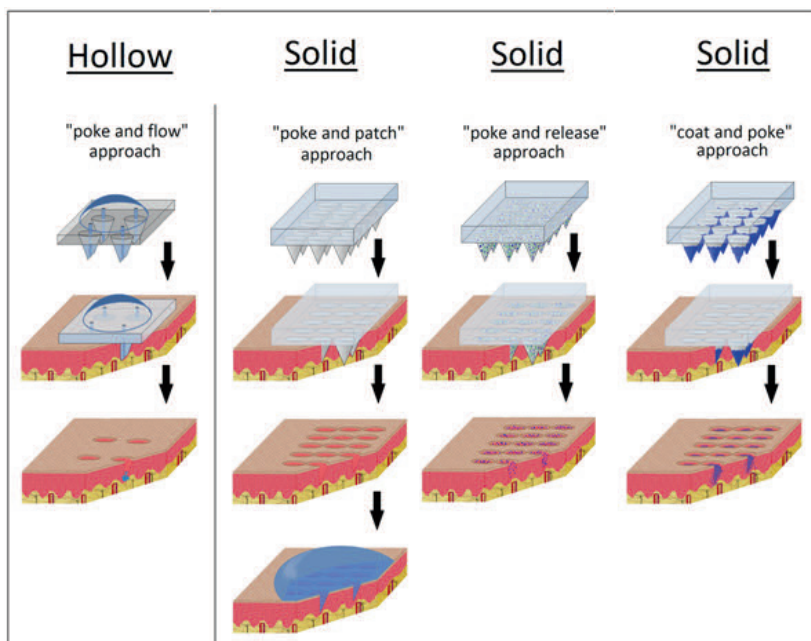
Micronaaldentechnologie

De micronaaldentechnologie werd voor het eerst gepubliceerd in 1976 in een patent van alweer het bedrijf Alza (Gerstel en Place, 1976). Echter, hoewel gepatenteerd, de technologie was nog niet zo ver ontwikkeld dat micronaalden ook daadwerkelijk op grote schaal geproduceerd konden worden. De micronaaldentechnologie kreeg pas eind jaren negentig een vlucht, toen de eerste siliciummicronaalden geproduceerd werden. In 1998 was de eerste publicatie gefocust op pijnsensatie (Henry *et al*, 1998). 300 μm lange micronaalden, bevestigd op een plaatje gerangschikt in rijtjes (array), werden vergeleken met hypodermale naalden en het bleek dat micronaalden met deze lengte op een 'array' tot veel minder pijnsensatie aanleiding geven dan de klassieke naald. De introductie van de naalden viel bijna samen met de eerste publicatie betreffende vaccinatie via de huid met een occlusieve pleister (Glenn *et al*, 1999). Het gebruik van choleratoxin met alleen een pleister zonder micronaaldentechnologie, leidde tot een potente immuunrespons in muizen. Erg verwonderlijk, omdat het tot nu toe moeilijk leek om stoffen door de huid te transporteren. Echter, het lijkt erop dat choleratoxin erg potent is en dat een lage dosering in de huid al voldoende zou zijn om een immuunrespons te bewerkstelligen, wat mogelijk nog versterkt wordt door de aanwezigheid van grote aantallen dendritische cellen in de huid. Deze cellen zijn erg belangrijk bij het op gang brengen van een immuunrespons via T-celactivatie. De micronaaldentechnologie lijkt veelbelovend. Eerst werd er door een aantal universitaire groepen aan gewerkt, maar zeer spoedig werd het opgepikt door bedrijven, zoals Beckton en Dickinson (BD) en vooral 3M. BD focusten zich vooral op de holle micronaalden, waarbij zoals bij de hypodermale naald, vloeistof door de naald geïnjecteerd wordt in de huid, zie figuur 7 (Bal *et al*, 2010).



Figuur 7. Voorbeelden van microneedles en applicatoren gebruikt voor vaccinatie via de huid. (A) klassieke intradermale vaccinatie; (B) Soluvia™ (BD), (C) applicator met microneedles; (D) vaste microneedles Macroflux®, (E) silicium microneedles array; (F) gecoate microneedles; (G) gecoate holle microneedles (3M); (H) silicium holle microneedles; (I) holle microneedles array, MicronJet® (NanoPass); (J) oplosbare microneedles van BioSerenTach; (K & L) gecoate microneedles array, OnVax® (BD) met een elektronen microscoop foto; (M) Vaccine-pleister van Intercell; (N) PassPort™ pleister (Altea); (O) powder jet systeem. (Bal et al, 2010).

De soluvax is de eerste niet-hypodermale naald die op de markt is. Echter, deze naald is 1.5 mm in lengte, niet geheel pijnvrij bij penetratie door de huid en is strikt genomen ook niet een micronaald (een echte micronaald is korter dan 1 mm). De holle micronaalden worden meestal gefabriceerd van metaal of silicium. Gebruikmakend van de etchtechnologie kunnen van silicium hele scherpe naalden gemaakt worden, wat erg belangrijk is, aangezien de huid elastisch is en zich dus tijdens prikken gemakkelijk om de naalden kan vouwen en er voor zorgt dat de naald niet door de huid prikt. Metalen naalden hebben het voordeel dat ze sterker zijn, maar ze zijn minder scherp, en dus moet er meer aandacht besteed worden aan het reproduceerbaar prikken van de naalden in de huid. Dat wil zeggen dat er een applicator gebruikt zou moeten worden. Wat betreft massieve naalden, zijn er drie manieren om ze te gebruiken, schematisch weergegeven in figuur 8 (Van der Maaden *et al*, 2012).



*Figuur 8. Verschillende benaderingen betreffende vaccintoediening via holle en massieve naalden. Holle naalden worden gebruikt, waarbij het vaccin in een oplossing in de huid geïnjecteerd wordt ('poke and flow'). Vaste micronaalden worden op 3 verschillende manieren gebruikt. Gebruik makend van de 'poke and patch'-methode worden micronaalden in de huid geprikt, eruit gehaald en een pleister of formulering opgebracht. Bij de 'poke and release'-methode worden oplosbare of biodegradeerbare micronaalden in de huid gebracht en het vaccin vertraagd afgegeven. Tenslotte worden bij de 'coat and poke'-methode de micronaalden gecoat en in de huid gebracht. Vanuit de coating wordt het vaccin afgegeven (Van der Maaden *et al*, 2012).*

Bij de eerste studies om geneesmiddelen toe te dienen met micronealden werden micronealden gebruikt om hele kleine gaatjes in de huid te prikken, waarna een formulering of pleister aangebracht werd met het geneesmiddel erin. Het nadeel is de twee-stappentoediening, maar het voordeel is dat het technologisch relatief eenvoudig uit te voeren is. Andere methoden zijn het coaten van micronealden met de actieve stof die, na prikken in de huid, snel afgegeven moet worden, waarna de micronealden weer verwijderd worden. Dit om de toediening via micronealden zo kort mogelijk te houden in verband met huidirritatie en patiëntvriendelijkheid. Ook bij massavaccinatie is snelheid van vaccinatie een belangrijke factor. Deze methode heeft als voordeel dat er nauwkeurig gedoseerd kan worden, maar de totale hoeveelheid actieve stof die toegediend kan worden middels deze micronealden is beperkt. Tenslotte zijn er de oplosbare micronealden. De actieve stof wordt in de micronealden gebracht. Deze micronealden zijn gemaakt van oplosbaar of biodegradeerbaar materiaal. De micronealdenarrays worden in de huid geprikt en vervolgens wordt de microneaald opgelost door de vochtige omgeving en de actieve stof afgegeven. De hoeveelheid geneesmiddel dat via de massieve micronealden toegediend kan worden is zeer beperkt. Dit geldt in mindere mate voor de holle micronealden. Bij de verdere ontwikkeling van de micronealden moeten we de lessen gebruiken die we geleerd hebben in het verleden. Dat wil zeggen, huidirritatie, wat een probleem kan zijn wanneer micronealden dagelijks gebruikt worden, moet worden voorkomen. Verder moet de technologie niet te ingewikkeld en te duur zijn, en op grote schaal te produceren zijn.

Het voorkómen van dagelijks prikken is alleen mogelijk door geneesmiddelen te selecteren die erg potent zijn en niet dagelijks toegediend hoeven te worden. Een voor de hand liggende groep geneesmiddelen is dan ook vaccins (zowel therapeutische als preventieve vaccins). Daarbij komt nog dat de huid een zeer immunogeen orgaan is met veel dendritische cellen, een aantrekkelijk orgaan om een vaccin toe te dienen (Glenn *et al*, 1999). Tevens is het mogelijk om op deze manier vaccins pijnvrij toe te dienen. Het is daarom ook niet verwonderlijk dat veel toepassingen van deze technologie richting vaccinatie gaan. Een succesvolle ontwikkeling van deze technologie zal de transdermale toediening in de toekomst een enorme boost kunnen geven. Echter, huidirritatie en het eenvoudig houden van de technologie blijven belangrijk voor het slagen van vaccinatie via de huid. Het is zeker geen dure technologie, omdat de kosten bij grote productie (boven 1 miljoen per jaar) voornamelijk door de kosten van het materiaal bepaald wordt, en de hoeveelheid materiaal verwerkt in de micronealdenarrays is zeer gering.

Referenties

Al-Tawel N, Odar-Cerderlof I, Berggren AC, Johnson HE en Persson J.

Pharmacokinetics of transdermal buprenorphine patch in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 143-49.

Bal SM, Ding Z, van Riet E, Jiskoot W en Bouwstra JA. Advances in transcutaneous vaccine delivery: Do all ways lead to Rome? *J Control Release* 2010; 148: 266-82.

Boddé HE, Van Laar T, Van der Geest R en Danhof M. An integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to optimization of R-apomorphine delivery in Parkinson's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 33: 253-63.

Bouwstra JA, Honeywell-Nguyen PL, Gooris GS en Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Prog Lipid Res* 2003; 42: 1-36.

Cevc G en Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1104: 226-32.

Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G en Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1303-12.

Gersel MS en Place VA. US patent US3964482, 1976.

Glenn GM, Scharon-Kersten T, Vassell R, Matyas GR en Alving C. Transcutaneous Immunisation with bacterial ADP-Ribosylation Exotoxins as Antigens and Adjuvants. *Infection and Immunity* 1999; 67: 1100-06.

Henry S, McAllister DV, Allen MG en Prausnitz MR. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci* 1998; 87: 922-5.

Honeywell-Nguyen PL, Groenink HWW en Bouwstra JA. Elastic vesicles as a tool for dermal and transdermal delivery. *J Liposome Res* 2006; 16: 273-80.

Horn AS, Tepper R, Keabian JW, Beart PM. N-0434, A very potent and specific new D-2 dopamine receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1984; 99: 125-126.

Kalia YN, Naik A, Garrison J en Guy RH. Iontophoretic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 619-58.

Lane ME. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm* 2013; 447: 12-21.

McAfee DA. The Trials and Tribulations in the development of Neupro (Rotigotine TDS) for the treatment of Parkinson's Disease, lecture, Skin Forum, London, June 2013.

Mezei M en Gulasekhar V. Liposomes - a selective drug delivery system for the topical route of administration. Lotion dosage form. *Life Sci* 1980; 26: 1473-77.

Parrott AC. Transdermal scopolamine: a review of its effects upon motion sickness, psychological performance, and physiological functioning. *Aviat Space Environ Med* 1989; 60: 1-9.

Potts RO, Mak VH, Guy RH en Francoeur ML. Strategies to enhance permeability via stratum corneum lipid pathways. *Adv Lipid Res* 1991; 24: 173-210.

Potts RO, Tamada JA en Tierney MJ. Glucose monitoring by reverse iontophoresis. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 Suppl 1: S49-53.

Prausnitz MR, Mitragotri S en Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 115-24.

Schaefer H en Redelmeier TE. *Skin Barrier*. Karger, Basel, 1996; 1-42.

Watkinson AC. A commentary on transdermal drug delivery systems in clinical trials. *J. Pharm. Sciences Epub* (2013).

Schreier H en Bouwstra JA. Liposomes and niosomes as topical drug carriers: dermal and transdermal drug delivery. *J Control Release* 1994; 30: 1-15.

Schückler F en Lee G. Measuring the uptake of Azone into excised human stratum corneum from thin polymer films. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 162-65.

Suhonen TM, Bouwstra JA en Urtti A. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. *J Control Release* 1999; 59: 149-61.

Van der Maaden K, Jiskoot W en Bouwstra JA. Microneedles technologies for (trans) dermal drug and vaccin delivery. *J Contr Release* 2012; 161: 645-55.

PROF. DR DJA CROMMELIN



Daan Crommelin is emeritus professor bij de afdeling 'Pharmaceutics' van de Universiteit Utrecht. Tot 2012 was hij wetenschappelijk directeur van het Top Instituut Pharma. Crommelin is mede-oprichter van OctoPlus, een bedrijf in Leiden dat zich bezig houdt met de ontwikkeling van geavanceerde toedieningsvormen. Hij was/is editor van een aantal wetenschappelijke tijdschriften/boekseries en zit in de 'editorial board' van 10 'peer reviewed' tijdschriften in de farmaceutische wetenschappen. Hij was voorzitter van de Board of Pharmaceutical Sciences' van de International Pharmaceutical Federation (FIP), president van de European Federation of Pharmaceutical Sciences (EUFEPS) en vicevoorzitter van de wetenschappelijke adviesraad van het Innovative Medicines Initiative (MI) van de EU.

AFLEVEREN VAN GENEESMIDDELEN OVER 25 JAAR..... IS HET DOEL DAN BEREIKT?

DJA Crommelin

Samenvatting

Er mag dan de afgelopen jaren flinke vooruitgang zijn geboekt op het terrein van het beter afleveren van bioactieve stoffen. Er valt nog veel winst te behalen voor we ons ultieme doel bereiken: het juiste geneesmiddel in de juiste dosering op het juiste tijdstip op de juiste plaats af te leveren.

We kunnen ruwweg twee uitdagingen onderscheiden: 1) bestaande en nieuwe actieve stoffen beter afleveren, dit wil zeggen maximalisering van de effectiviteits/toxiciteitsratio, en 2) het vinden van afleveringsparadigmata voor nieuw ontwikkelde therapeutische benaderingen. Voorbeelden van de eerste uitdaging zijn het koppelen van cytotoxische stoffen aan antilichamen (antibody-drug complexes, ADC), het vinden van goede afleveringssystemen voor RNA/DNA moleculen of het gebruik van nieuwe materialen/electronica om controle over de afgiftekinetiek te krijgen ('closed loop systems'). Bij de tweede uitdaging kan men ook denken aan (stam)celsystemen of producten die uit de synthetische biologie komen.

Randvoorwaarden om deze benaderingen succesvol te introduceren zijn een intensieve samenwerking tussen verschillende onderzoekdisciplines, van basaal tot klinisch onderzoek, tussen academische en industriële onderzoekers, en een mee-evoluerend regulatorisch systeem.

Introductie: 25 jaar geleden

Vijf en twintig jaar vooruitzien. Een uitdaging. Hoe stelden we ons in 1988 de farmawereld in 2013 voor? Hadden we een idee over de vlucht die monoclonale antilichamen zouden nemen in de therapie van nul \$ in 1988 tot wereldwijd een jaaromzet van rond de 50 miljard \$ in 2012? Aan de andere kant, waren we niet overmatig optimistisch over de toepassingen van gentherapie? Nu is er nog maar één product goedgekeurd: Glybera®, in 2012. Toen stond het individualiseren van de therapie al hoog op de agenda. De technieken om ons individueel gen/eiwitprofiel snel te analyseren moesten nog komen en de bijbehorende wetenschapsgebieden als genomics, proteomics, epigenomics waren nog nauwelijks bekend. Zijn we veel opgeschoten? Is de patiënt er veel wijzer van geworden? In sommige therapeutische gebieden zeker. In kankertherapie wordt regelmatig weefseltypering als leidraad bij de therapie gebruikt zoals bijvoorbeeld bij Herceptin® bij borstkanker. Ook diagnostische

produkten zoals MammaPrint® helpen de kankerpatiënt en behandelaar bij het instellen van de meest geschikte therapie. Er is een heleboel gebeurd. Veel konden we niet voorspellen omdat de onderliggende basale principe's nog onbekend waren. Maar er is ook veel niet uitgekomen wat met veel bombarie voorspeld was (zie bijvoorbeeld de bovengenoemde genterapie).

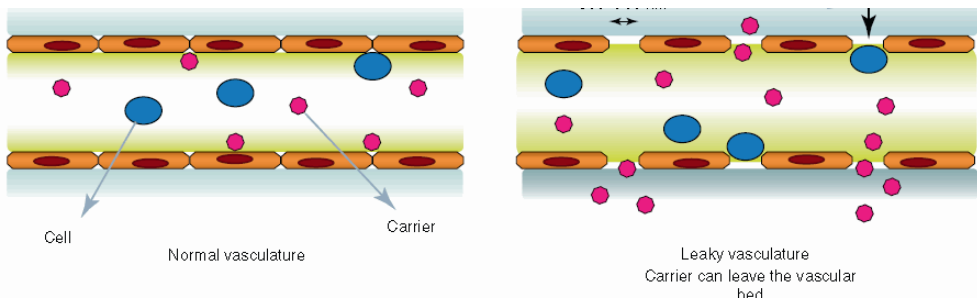
En dan het afleveren van het juiste geneesmiddel op de juiste tijd in de juiste dosis, waarbij het juiste doel geraakt kan worden. Hoe ver zijn we daarmee en wat kunnen we de komende tijd verwachten? Er zijn twee benaderingen te onderscheiden: 1) bestaande en nieuwe actieve stoffen beter afleveren, dit wil zeggen maximalisering van de effectiviteit/toxiciteit ratio, en 2) het vinden van afleveringsparadigmata voor nieuw ontwikkelde therapeutische benaderingen. Voorbeelden van de eerste uitdaging zijn het koppelen van cytotoxische stoffen aan antilichamen (antibody-drug complexes, ADC), het vinden van goede afleveringssystemen voor RNA/DNA moleculen of het gebruik van nieuwe materialen/electronica om controle over de afgiftekinetiek te krijgen ('closed loop systems'). Bij de tweede uitdaging kan men ook denken aan (stam)celsystemen of producten die uit de synthetische biologie komen.

Targeted drug delivery

Hoe succesvol zijn we met het uitwerken van het 'magic bullet' concept dat voor het eerst door Paul Ehrlich in de beginjaren van de 20ste eeuw werd geformuleerd? Moeder natuur heeft ons uitstekende voorbeelden gegeven van concentratie van bepaalde stoffen in specifieke organen. Denk bijvoorbeeld aan iodideopslag in de schildklier. En als we submicrometergrootte deeltjes als bijvoorbeeld liposomen intraveneus inspuiten dan komende die voor meer dan 50% in de Kupffer-cellen van de lever terecht.

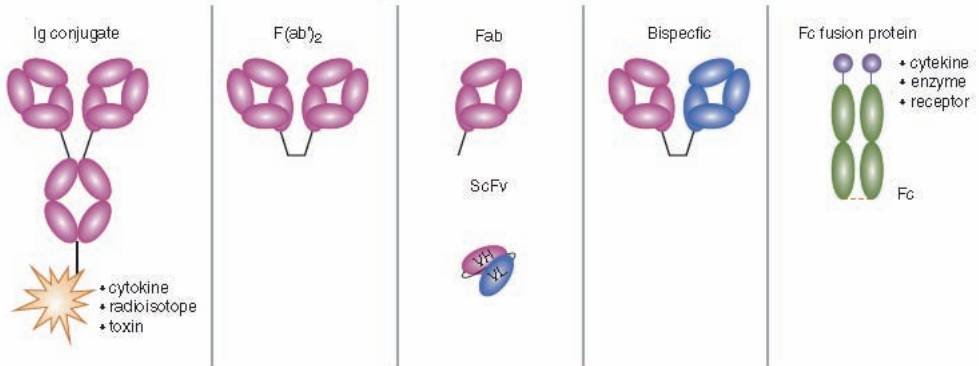
Maar als we specifieke targets kiezen zoals een primaire solide tumor of zijn metastases, dan blijken de moderne 'getargete' dragersystemen zoals monoclonale antilichamen nog slechts voor maximaal 2-5% (van de dosis) in het tumorweefsel terug te vinden zijn. Er is een aantal redenen te geven voor dit lage opnamepercentage van getargete nanodeeltjes in het 'target' gebied na intraveneuze toediening. In de eerste plaats: permeatie door het endotheel bij de 'target site' is in het algemeen moeilijk. Ook al kan het zogenoemde 'Enhanced Permeability and Retention' (EPR)-effect de permeatie vergroten door de aanwezigheid van poriën (zie figuur 1). Maar in klinische studies blijkt dit EPR-effect toch tegen te vallen. Daarbij is het EPR-effect niet door heel het doelorgaan hetzelfde en soms afwezig. In de tweede plaats heeft het MPS (mononucleair fagocytensysteem) een affiniteit voor rondcirculerende

lichaamsvreemde deeltjes. Ook na behandeling van het deeltjesoppervlak met ‘stealth’ materialen als PEG blijft dit een orgaan waar rekening mee moet worden gehouden. In de derde plaats zijn de ‘specifieke’ receptoren waar het getargete molecuul/deeltje in het doel een interactie mee moet aangaan vaak niet echt specifiek. Deze interacties kunnen ook elders in het lichaam voorkomen. En tot slot, de oppervlakken van cellen in tumoren en metastasen zijn vaak voorzien van verschillende oppervlaktemoleculen en dus niet in via één simpel ligand te bereiken.



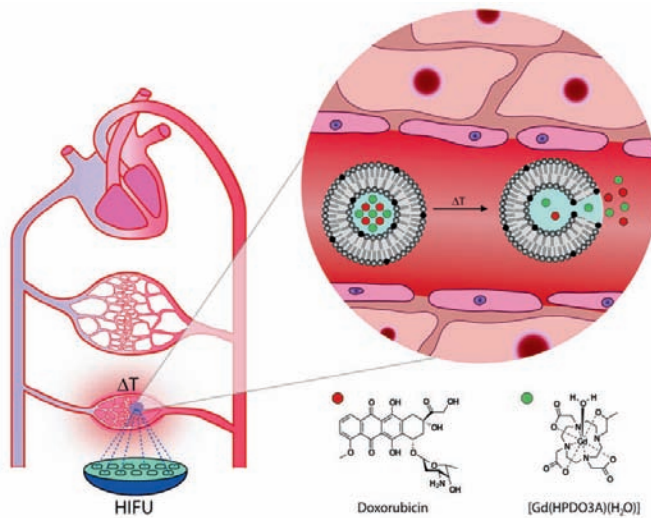
Figuur 1. Het ‘enhanced permeability and retention’ (EPR) effect: het capillaire bed in ontstekingsweefsel of tumorweefsel neigt naar een hogere permeabiliteit (nanodeeltjes kunnen er dan gemakkelijker door) dan in gezond weefsel, en afvoerend lymfatisch transport van deze zieke weefsels wordt gehinderd (uit: Pharmaceutical Biotechnology, 4th edition, Editors: Crommelin, Sindelar and Meibohm, 2013).

Een onderzoeksrichting die nu al volop geëxploreerd wordt is het ‘uitkleden’ van een antilichaam tot de afmetingen van een ‘single chain variable region fragment’ (zie figuur 2). Dat betekent een reductie van 150 kD tot 25 kD in grootte met een navenant betere mogelijkheid om door endotheel (figuur 1) en in omringend weefsel te penetreren (cf. EPR-effect).



Figuur 2. Verschillende vormen van op antilichaam gebaseerde moleculaire structuren waar nu aan gewerkt wordt. De single chain variable fragment (ScFv) heeft nog slechts een molecuulgewicht van rond de 25 kD ten opzichte van 150 kD van een volledig antilichaam. (uit: Pharmaceutical Biotechnology, 4th edition, Editors: Crommelin, Sindelar and Meibohm, 2013).

Ook met fysische middelen zou een betere concentratie in het doelgebied kunnen worden verkregen. Concentratie in het doelgebied van ijzerhoudende nanometerdeeltjes via gefocusseerde magnetische velden staat al jaren in de belangstelling. Als verbeteringen in focus en veldsterkte slagen dan liggen er mogelijkheden. Een ander concept waar verschillende technologieën elkaar kunnen ondersteunen, is het HIFU-idee (zie figuur 3). Hierbij wordt een sterk gefocusseerde ultrasonische trilling (HIFU = highly focused ultrasonic radiation) op het doelgebied gericht. Dat warmt daardoor een paar graden op en hittegevoelige liposomen verliezen ter plaatse hun lading. Hier zien we dus een fraai voorbeeld van twee wetenschapsgebieden (fysica en geavanceerde afleveringstechnologieën) die elkaar hebben weten te vinden.



Figuur 3. Schematische weergave van de temperatuurgeïndiceerde afgifte uit een temperatuurgevoelige liposoom (TSL) die doxorubicine bevat (rode stippen) and [Gd(HPDO3A)(H₂O)] (groene stippen). Locale hyperthermie kan worden bereikt via een niet-invasieve route met HIFU (high intensity, focused ultrasound radiation). Het proces wordt gevolgd met MRI (naar De Smet et al, 2011).

Monoclonale antilichamen zijn uit drie elementen opgebouwd: een ‘homing device’, een koppelstuk en een deel waar de farmacologische activiteit is gelokaliseerd (Fc-stuk). Toch blijkt dat de farmacologische activiteit vaak te gering is. Nu zien we antilichaam-actieve stof combinaties (ADC, antibody-drug combinations) ontwikkeld worden, waarbij er bijvoorbeeld voor antikankertherapie een hoog-toxische stof met het antilichaam gecombineerd wordt. De ADC Mylotarg is een tijd gebruikt bij de behandeling van acute leukemie, maar werd teruggetrokken door de producent vanwege een onacceptabel smalle therapeutische index. Recentelijk werd Adcetris® geïntroduceerd voor de behandeling van Hodgkin lymphoma. Dit Mab bindt aan CD30-receptoren en heeft MMAE aan het antilichaam hangen, een stof die microtubulusacties verstoort. Een andere interessante ontwikkeling voor de komende jaren is de ontwikkeling van bispecifieke antilichamen waarbij één antigeenbindende zijde aan een kankercel bindt en de andere aan een cel van het immuunsysteem. Wetenschappers bij Genentech werken aan een bispecifiek antilichaam met aan de ene kant een transferrin receptor bindend antigen (om de bloed-hersenbarriere te passeren via actief transport) en aan de andere kant een ligand dat een enzym blokkeert dat betrokken is bij de vorming van beta-amyloid plaques (Atwal et al, 2011). Bij al deze benaderingen is goede, ongestoorde toegang tot het doelorgaan of -cel van cruciaal

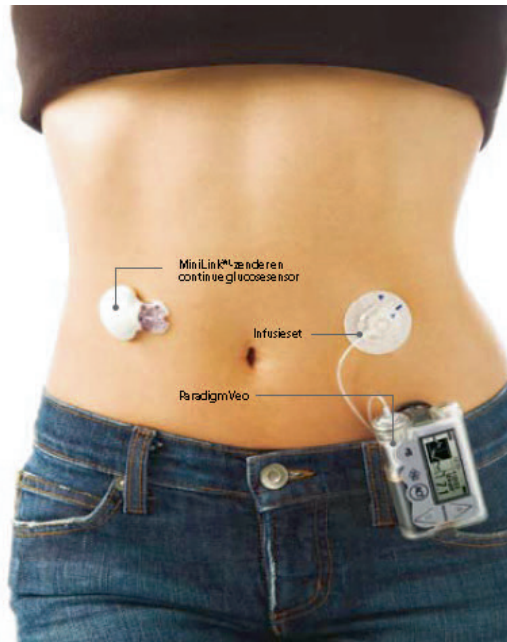
belangrijk. Ziekten waarbij dit het geval is, bijvoorbeeld waarbij de doelcellen in het bloed circuleren, vormen daarom een rationele, eerste keus.

Moleculair biologen hebben de afgelopen jaren op RNA/DNA gebaseerde families van moleculen met veelbelovende farmacologische effecten ontdekt, bijvoorbeeld voor de correctie van monogenetische defecten (ziekte van Pompe) of kankertherapie. In eerste instantie waren dat genterapeutische producten gericht op het afleveren van volledige genen, of effectblokkerende moleculen zoals DNA-oligonucleotiden. Later kwamen daar de siRNA (small interfering RNA) of miRNA (microRNA) molecuulfamilies bij. Al deze moleculen zijn zeer polair en negatief geladen. Voor toediening staat eigenlijk alleen de parenterale weg open: via lokale injectie of systemisch via intraveneuze injectie. Om deze categorie geneesmiddelen te laten werken moeten ze in de cel gebracht worden en hier vormen de fysisch-chemische eigenschappen (polair en geladen) een barrière. De wetenschap heeft naar moeder natuur gekeken voor oplossingen en maakt nu gebruik van virussen om DNA de cel in te brengen. Met enig succes (zie bijvoorbeeld Glybera®). Maar deze therapeutische benadering zal alleen een brede populatie patiënten kunnen helpen als de toedieningstechnologie heel sterk verbeterd wordt. Door virussen, door inbouwen in nanometerdeeltjes, artificiële virussen, of.....?

Biofeedbacksystemen

Tot nu toe werd op het gebied van de biofeedbacksystemen de meeste aandacht besteed aan de gereguleerde toediening van insuline om bloedsuikergehaltes te stabiliseren. Omdat die markt groot is en een aantal basale elementen (de beschikbaarheid van insuline, de meetmethodiek) reeds aanwezig is, zal dit voorlopig zo blijven. De combinatie insuline-pomp-sensor-algoritme is nu het dichtst bij het punt dat er van een 'closed loop' systeem gesproken kan worden (zie Medtronic Minimed Paradigm®, figuur 4). De beperkte verblijftijd van de sensor in het lichaam van de patiënt (nu 3-7 dagen), de ingewikkelde relatie tussen bloedspiegel en effect (bijvoorbeeld circadiane PK/PD-relatie) zijn een belangrijke beperkende factor. Hier liggen nog talrijke uitdagingen voordat een werkelijk betrouwbaar 'biofeedback'systeem beschikbaar zal zijn.

Een totaal andere benadering is die waarbij stamcellen gebruikt worden om in het lichaam biologische 'feedback'systemen te creëren of te herstellen. In de vijftiger en zestiger jaren van de vorige eeuw werd de toepassing van stamcellen voor de behandeling van leukemie ontwikkeld.



Figuur 4. MiniMed Paradigm[®]™-systeem: een sensor geeft bloedglucosewaarden door aan de ontvangerenheid die via een algoritme de pomp aanstuurt (informatie Medtronic).

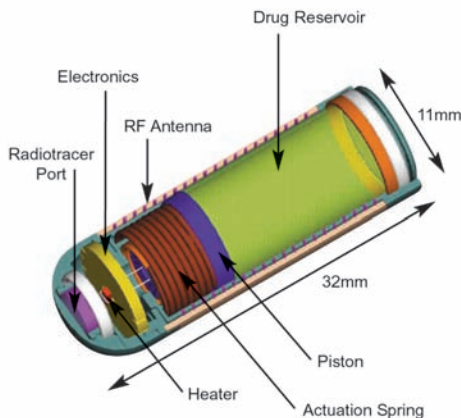
Bestraling van het gehele lichaam doodt eerst alle leukemiecellen en daarna worden autologe of allogene ('schone') stamcellen ingespoten die opnieuw de weg naar het beenmerg zullen vinden en daar de hematopoïese ter hand zullen nemen. Maar we willen verder. Bedrijven als ReNeuron (hersensbloeding) of Osiris (ziekte van Crohn) zijn met dit soort nieuwe therapieën bezig en dit paradigma (gebruik van stamcellen om 'biofeedback'-systemen te herstellen) zal de komende 25 jaar nog vele wetenschappers en patiënten (in klinische studies) bezig houden. Naast de inzet van stamcellen wordt er al jaren gewerkt aan xenotransplantatie als benadering om gereguleerde toediening van insuline of neurotransmitters mogelijk te maken. De eerste klinische studies met gemodificeerde varkenspancreascellen lopen nu bij patiënten met diabetes type I.

Er zijn nog veel farmaceutische vragen die beantwoord moeten worden in de komende jaren. Veel vragen zijn er over kwaliteit, bewaren, en - niet te vergeten- de toediening. Moeten er speciale toedieningsvormen worden bedacht voor dit soort systemen? Bijvoorbeeld de pancreascellen inbouwen in alginaatbolletjes die ingebracht worden in de peritoneaalkholte en na verloop van tijd weer kunnen worden verwijderd, of worden het met cellen gevulde zakjes van permeabel materiaal die in de buikholte geplaatst worden en na verloop van tijd worden vervangen? Of...?

Op afstand geïnduceerde afgifte: afhankelijk van tijd en plaats

Kunnen we op afstand het afgifteproces: tijdstip, snelheid en plaats van afgifte, reguleren? Voor parenterale toediening is het bovenbeschreven HIFU-concept (zie figuur 3) een mooi voorbeeld. Gefocusseerde ultrasone trillingen (brandpuntafmeting rond de 1 mm³) kunnen lokaal temperatuurverhoging bewerkstelligen die bij temperatuurgevoelige afgiftesystemen (liposomen) afgifte teweeg kan brengen. Maar er wordt ook gewerkt aan het activeren van vrijgifte door licht (zichtbaar en IR) en lokale magnetische velden.

In het maagdarmkanaal kan lokale afgifte therapeutisch voordeel brengen. Denk aan het lokaal afleveren van medicatie voor de ziekte van Crohn, of IBS of het 'on demand' vrij laten komen van pijnstillers. Hiervoor zijn capsules in ontwikkeling waarbij afgifte ofwel door veranderende pH, temperatuur of via een signaal van buiten het lichaam geïnduceerd kan worden. Voorbeelden van dit soort capsulesystemen zijn Intellisite™, Intellicap® and Enterion™ (zie figuur 5). Nu worden deze capsules ingezet om het opnamegedrag van een farmacon tijdens klinisch onderzoek vast te stellen. Maar door de opgedane ervaringen ligt een bredere therapeutische inzet in het verschiet. Hier hebben we een mooi voorbeeld van wat moderne elektronische technologieën voor de optimalisering van de toediening van geneesmiddelen aan de patient kunnen betekenen. Het einde van deze ontwikkelingen is zeker niet in zicht.....



Figuur 5. Enterion™ capsule: op afstand geïnduceerde afgifte van een farmacon door een extern signaal (radio-frequency, RF). De exacte positie van de capsule in het maagdarmkanaal wordt gevolgd via een gammacamera. Daartoe is een kleine hoeveelheid radionuclide in de capsule gebracht (met dank aan Quotient Bioresearch).

De toekomst

Hierboven is een aantal uitdagingen voor de toekomst en huidige trends beschreven. Hoe zal het verder gaan? Als we aan de toekomst van ons vakgebied denken, dan extrapoleren we vanuit het heden. We kunnen niet veel anders doen, want echte 'game changing' doorbraken zijn nu eenmaal moeilijk te voorspellen. In het boek 'The black swan' (Taleb, 2007) zijn daar vele voorbeelden van te vinden. In de afgelopen 50 jaar hebben we in de moleculaire biologie en in de informatietechnologie echte doorbraken gezien. Die hebben de farmacotherapie -in positieve zin- enorm beïnvloed. Maar ook voor nog niet opgeloste problemen gesteld. Therapieën gebaseerd op DNA of RNA kunnen nog steeds niet vol worden ingezet vanwege de problemen rond de toediening: gaan nieuwe virale benaderingen daar een oplossing bieden? Of geeft nanotechnologie hier een antwoord? Ondanks veel onderzoek en regelmatig 'eureka'-achtige uitspraken zijn we nog niet veel opgeschoten met het afleveren van RNA/DNA-therapeutica. Hetzelfde geldt voor het doelgericht afleveren van farmaca, het 'drug targeting'. Er is een echte doorbraak nodig om van het huidige maximale 5% van de toegediende dosis ter bestemde plaatse afleveren te komen tot een gewenst niveau van >50 %.

Zullen nieuwe materialen dat mogelijk maken? Of kunnen we fysiologische / pathofysiologische transportprincipes gebruiken? Als voorbeeld, cellen van het immuunsysteem passeren selectief het endotheel op plekken waar ontstekingen of tumoren zijn. Kunnen we die principes voor onze transportsystemen gebruiken? Dat te onderzoeken lijkt mij zeker de moeite waard.

Een andere belangrijke benadering zal zijn de verdere uitbouw van combinaties van diagnostiek en therapie ('theranostics'). Door een imaging stap (label-drager-geneesmiddel) in te bouwen, kan de patiënt van te voren te weten komen of de combinatie van drager en geneesmiddel zich inderdaad in de gewenste doelgebieden ophoopt. Zo niet, dan moeten andere therapeutische routes gekozen worden.

De toediening van recombinant therapeutische eiwitten, succesvol als ze als groep ook mogen zijn, geschiedt nog steeds met de naald. Alle pogingen om daar verandering in te brengen faalden tot nu toe. Gaan micronaalden nu de oplossing bieden?

In de afgelopen jaren zijn apothekers zich steeds meer als de beheerders/behoeders van de kwaliteit van geneesmiddelen gaan opstellen. Maar hoeveel weten wij/zij van de kwaliteitseisen rond deze nieuwe geneesmiddelensystemen? Hoe gaan we met stamcellen om, en hoe met genterapeutica gebaseerd op virale transfectiesystemen? Wie heeft het inzicht en de kennis om die kwaliteitsborging echt waar te maken? En wat heb je daarvoor in je opleiding nodig?

Een andere consequentie van het verder individualiseren van de therapie is dat ook de afleveringsvormen op maat worden gemaakt. Gaan we terug naar het apothekergewijs recepteren en afleveren van maatproducten? Of gaat er een centraal systeem komen waar op de patiënt gerichte medicatie kleinschalig (in vergelijking met de huidige productiewijzen) wordt bereid? Dat laatste lijkt toch meer de geest van deze tijd te ademen. Hebben deze ontwikkelingen invloed op de opleiding en moeten we toch serieus gaan nadenken over een splitsing in de apothekersopleiding: de zorgapotheker en de maakapotheker?

Wat betreft de opleiding tot apotheker en 'continuïng professional development' (CPD) programma's denken we graag langs nationale lijnen. Ook hier zijn veranderingen te voorzien. Internetcolleges, webcasts en 'blended learning' concepten ontwikkelen zich snel en zijn grensoverschrijdend. Je kunt je voorstellen dat kwaliteitsbeoordelingstrainingen straks vanuit een Europees centrum gecoördineerd worden en dat de Universiteit van Frankfurt de diploma's uitreikt. Hier liggen voor een internationaal georiënteerde gemeenschap als Nederland mogelijkheden. Tijd voor een nationaal gecoördineerd initiatief om deze innovatieve trainingsprogramma's in Nederland te ontwikkelen en/of vanuit dit land te coördineren. Het initiatief van de 'Life Sciences Academy' dat vanuit TI (Dutch Top Institute) Pharma wordt gecoördineerd kan als een voorbeeld van zo'n initiatief gezien worden.

We zullen bij dit alles ook nog moeten wennen aan het gegeven dat de wereld om ons heen verandert. Europa, de VS en Japan maken niet meer (alleen) de dienst uit waar het gaat om het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. De BRIC+ landen zullen een plaats gaan opeisen. Dat is zowel een uitdaging als een kans. Aan de 'kansen-kant' zie je de ervaringen van het onderwijssysteem in de UK waar geld te verdienen valt door het onderwijzen en trainen van vakmensen en wetenschappers en waar, daarnaast, een 'brain gain' resulteert. Goede studenten blijven hangen. Maar het lijkt aan de andere kant onvermijdelijk dat researchactiviteiten zich verplaatsen naar de opkomend economieën met als huidig voorbeeld de centraal gecoördineerde/gestimuleerde R&D-activiteiten in Singapore.

Tot slot, het adagium 'de structuur moet de strategie volgen' leert dat eerst de lange-termijnvisie wordt gepresenteerd en pas daarna een organisatiestructuur daaromheen wordt geformeerd. De afgelopen jaren zijn, mede door het introduceren van het 'open innovatiemodel' binnen de grote farmaceutische industrie tal van publiek-private-partnerships (PPPs) ontstaan. Deze kunnen verschillende vormen aannemen. In ons land is dat bijvoorbeeld gedaan via het Dutch Top Institute Pharma, TI Pharma, en in Europa via het 'Innovative Medicines Initiative' (IMI) met een jaarlijks budget

van vele honderden miljoenen. Bij deze partnerships sluiten zich nu ook – met de nodige voorzichtigheid- wetenschappers vanuit regulatoire instellingen aan. De idee van PPPs is nog maar betrekkelijk jong en nog niet gestabiliseerd. Toch is het voor ons land met een hoogstaande wetenschappelijke traditie een ultieme kans om van deze internationale initiatieven te profiteren en het uitstekende onderzoeksniveau te handhaven.

En dan nog de felicitaties aan het Anselmus bestuur voor het 25 jaar lang organiseren van een uniek ééndaags congres voor de farmaceutische professie. Zeer uiteenlopend wat betreft onderwerpen, maar altijd interessant. Ik ben zeer benieuwd wat het 50^{ste} Anselmus colloquium zal behandelen en welke presentatievorm er dan gekozen is. Zal de taal Nederlands, of Engels of misschien Chinees zijn? Welke taal het ook mag zijn, één regel zal ook dan nog altijd gelden. Darwin zei niet: het is ‘the survival of the fittest’, maar: ‘those survive who can adapt’. Laat dat de leidraad van ons handelen blijven.

Afkortingen

ADC: antibody-drug combinations

CPD: ‘continuing professional development’

EPR: enhanced permeability and retention

HIFU: highly focused ultrasonic radiation

Mab: monoclonale antilichamen/ monoclonaal antilichaam

MMAE: monomethyl auristatin E

miRNA: microRNA

siRNA: small interfering RNA

Referenties

Atwal JK, Chen Y, Chiu C, Mortensen DL, Meilandt WJ, Liu Y, Heise CE, Hoyte K, Luk W, Lu Y, Peng K, Wu P, Rouge L, Zhang Y, Lazarus RA, Searce-Lavie K, Wang W, Wu Y, Tessier-Lavigne M, Watts RJ. A therapeutic antibody targeting bace1 inhibits amyloid- production in vivo. *Sci Transl Med* 2011; 3: 1–12.

De Smet M, Heijman E, Langerijs S, Hijnen NM, Grüll H. Magnetic resonance imaging of high intensity focused ultrasound mediated drug delivery from temperature-sensitive liposomes: An *in vivo* proof-of-concept study. *J Contr Rel* 2011; 150: 102-110.

Pharmaceutical Biotechnology. 4th edition, Editors: Crommelin DJA, Sindelar RD and Meibohm B, 2013, Springer, New York.

Taleb NN. The Black Swan: the impact of the highly improbable. Penguin Books, 2007.

