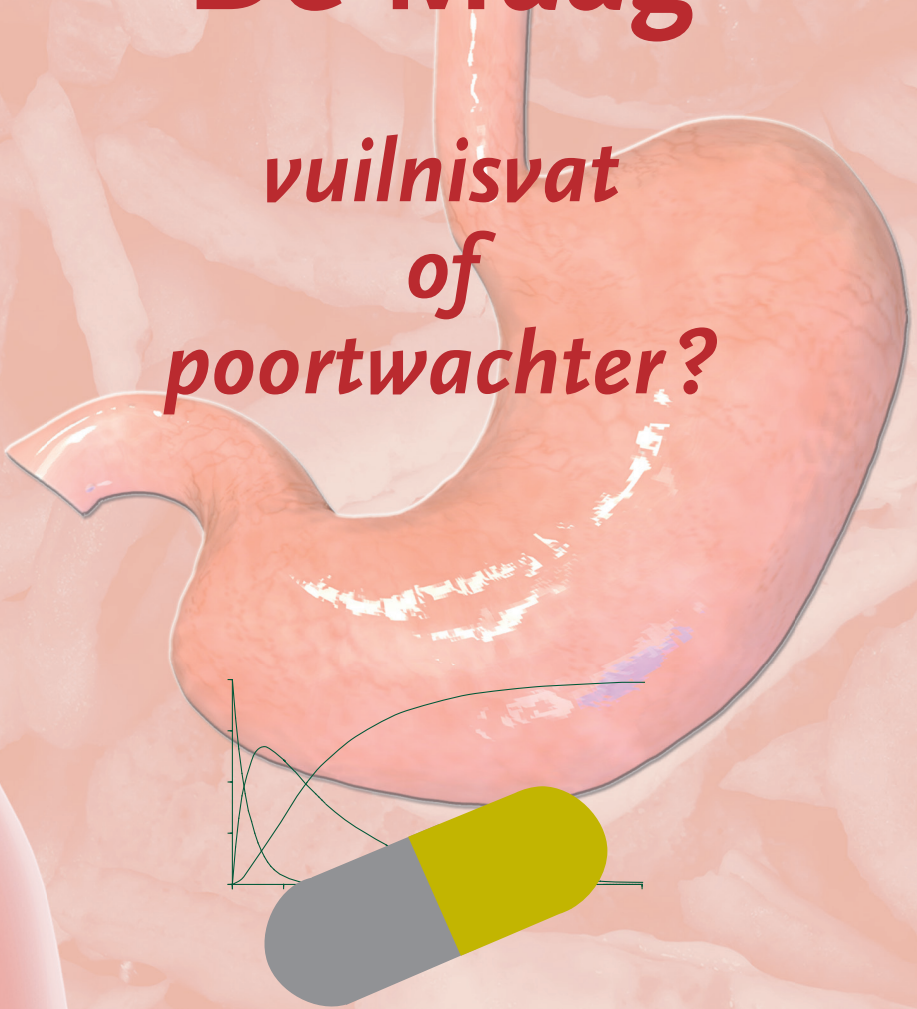


28^e Anselmus Colloquium

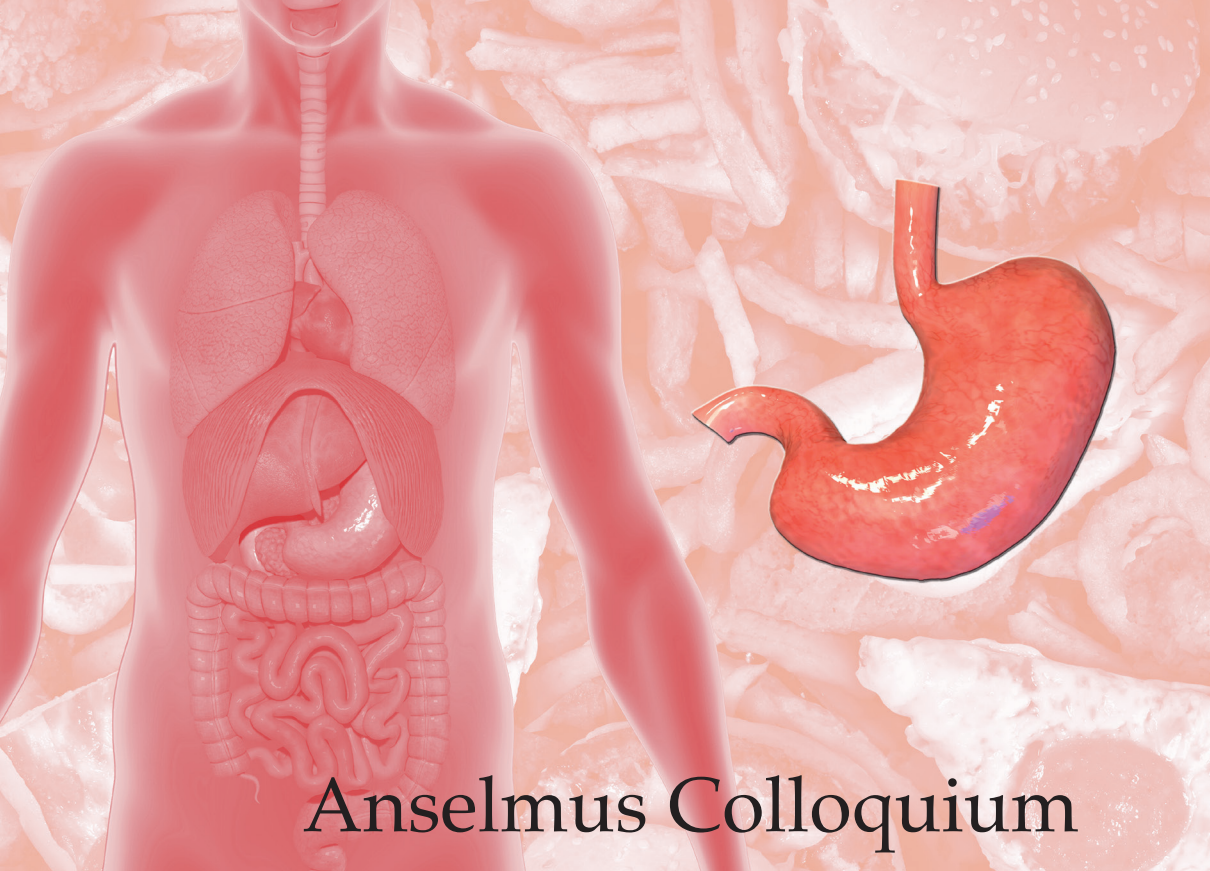
De Maag

*vuilnisvat
of
poortwachter?*



stichting organisatie

Anselmus Colloquium



Anselmus Colloquium

De Maag

Vuilnisvat of poortwachter?

Samenstellers

RW Kalicharan en JJ Tukker

Anselmus

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

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

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

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

Zie ook: www.anselmuscoquium.org

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EJ van Hoogdalem	PRA International
EML Jansen, MSc	Tiofarma bv
RW Kalicharan, MSc	UMC Utrecht
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	HAL Allergy bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

De Maag

Vuilnisvat of poortwachter?

Samenstellers: Kalicharan, Raween W / Tukker, Josef J

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2016)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-27-1

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

Houten, september 2016

Lay-out en druk Gildeprint - 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.

DE ROL VAN DE MAAG: POORTWACHTERFUNCTIE drs B Salden	4
DE ETIOLOGIE EN AANPAK VAN DYSPEPTISCHE AANDOENINGEN dr MPH van den Broek	18
BARIATRISCHE CHIRURGIE: PRAKTISCHE INFORMATIE VOOR DE APOTHEKER drs JP Yska	34
BIJWERKINGEN BIJ CHRONISCH GEBRUIK VAN PPI's drs N Jessurun	48
MAAGSAPRESISTENTE TOEDIENINGSVORMEN prof. dr HW Frijlink	62
LAAT DE PATIËNT NIET STIKKEN - TECHNIEKEN VOOR HET TOEDIENEN VAN MEDICATIE BIJ SONDE OF SLIKPROBLEMEN dr B Maat	80

DRS B SALDEN



Bouke Salden (1987) studeerde geneeskunde aan het Maastricht University Medical Center (MUMC+) van 2005 tot en met 2011. Aansluitend startte zij met haar promotietraject binnen de afdeling maag-, darm- en leverziekten onder leiding van prof. dr A Masclee in het MUMC+. Het onderzoek werd verricht binnen NUTRIM, School of Nutrition and Translational Research in Metabolism. Bouke onderzocht onder andere de effecten van een enzym (AN-PEP: *Aspergillus Niger Prolyl Endoprotease*) op het afbreken van gluten in de maag van gezonde vrijwilligers. Daarnaast deed zij onderzoek naar de effecten van voedingsinterventies (prebioticum, probioticum en polyfenol) op darmbarrièrefunctie, samenstelling en activiteit van microbiota, en cardiovasculaire parameters in gezonde personen met overgewicht. In 2016 zal zij in opleiding gaan tot MDL-arts binnen de regio Zuid-Oost Nederland.

DE ROL VAN DE MAAG: POORTWACHTERFUNCTIE

B Salden

Introductie

De primaire functie van de maag is ingenomen voeding tijdelijk op te slaan en gedoseerde afgifte naar het duodenum te reguleren. Een andere functie van de maag is ervoor zorgen dat de ingenomen voeding wordt gemengd met maagsecret. Dit maagsecret bevat onder andere mucus, zoutzuur en enzymen. In de maag vindt een belangrijk deel van de eiwit- en zetmeelvertering plaats. Pepsine is deels verantwoordelijk voor het afbreken van eiwitten, terwijl α -amylase (geproduceerd door speekselklieren) bijdraagt aan de zetmeelvertering. Het zoutzuur zorgt er tevens voor dat de meeste bacteriën en ziektekiemen reeds in de maag doodgaan en niet verder het darmstelsel ingaan. Mucus wordt geproduceerd om de mucosa te beschermen tegen de zure en verterende acties van het maagsap. De maag bezit een scala aan exocriene, paracriene en endocriene functies.

Embryonale ontwikkeling van de maag (Smith en Morton, 2010)

Het maagdarmstelsel, met uitzondering van de mondholte en het anale kanaal, ontstaat uit de met endoderm beklede embryonale darm en het mesoderm, dat de darm aan de buitenzijde bedekt. Het endoderm vormt het epitheel, terwijl het mesoderm de overige wandlagen vormt. De embryonale darm wordt onderverdeeld in de volgende segmenten:

- de voordarm: hieruit ontstaan de farynx, de oesofagus, de maag, het duodenum (tot aan de uitmonding van galwegen en pancreas), de lever, de pancreas en de galwegen. Vascularisatie vindt plaats vanuit de truncus coeliacus, ook wel de ingewandslagader genoemd;
- de middendarm: hieruit ontstaat het distale duodenum, jejunum en ileum, caecum met appendix, het colon ascendens en de eerste helft van het colon transversum. Vascularisatie vindt plaats vanuit de a. mesenterica superior;
- de achterdarm: deze vormt uiteindelijk het tweede deel van het colon transversum, het colon descendens en sigmoid, en het bovenste deel van het rectum. Deze gedeelten worden gevasculariseerd vanuit de a. mesenterica inferior;
- de cloaca: het laatste deel van het rectum, wordt gevasculariseerd door de a. iliaca interna.

Tijdens de embryonale ontwikkeling van de maag vindt een groeiversnelling plaats waardoor de maag is verwijd. Daarnaast groeit de dorsale zijde sneller dan de ventrale

zijde, waardoor er een kromming ontstaat. Tenslotte is de maag om een longitudinale as gedraaid, waardoor de dorsale zijde naar links is gedraaid.

Anatomie van de maag (Smith en Morton, 2010; Kuipers, 2014)

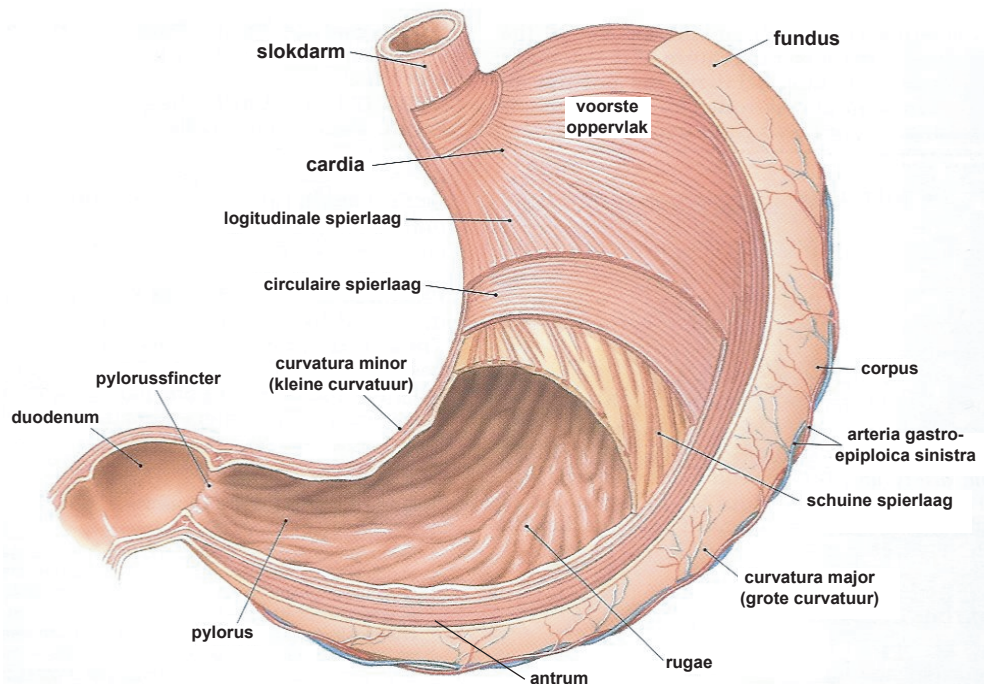
De maag is een opslagorgaan, gelegen tussen de oesofagus en het duodenum. In figuur 1 zijn de belangrijkste anatomische aspecten van de maag te zien. De overgang van oesofagus naar maag wordt gekenmerkt door een overgang van meerlagig, niet verhoornd plaveiselcel epitheel (oesofagus) naar cilindrisch epitheel (maag). Door de asymmetrische groei en draaiing van de maag ontstaat aan de linkerzijde van de maag de *curvatura major* (rechterkant figuur 1), en aan de rechterzijde de *curvatura minor* (linkerkant figuur 1). Het deel van de maag dat links naar boven reikt is de *fundus* (rechterkant figuur 1), het deel hieronder het *corpus*. Het distale deel van de maag reikt naar rechts en naar boven (linkerkant figuur 1), en wordt het *antrum praepyloricum* genoemd. De sluitspier aan het eind van maag is de *pylorus*. Kenmerkend aan de wand van de maag is de sterke plooïing van de *mucosa* en *submucosa*, deze plooïen worden de *rugae* genoemd. Bij vulling van de maag verstrijken deze plooïen en zorgen op deze manier voor de rekbaarheid van de maag.

Secretoire functies van de maagmucosa (Smith en Morton, 2010; Kuipers, 2014)

De maag is opgebouwd uit een aantal lagen. De binnenste laag van de maag is de *mucosa*, zo'n 0.3-1.5 mm dik, die kan worden onderverdeeld in een oppervlakkige laag (*lamina propria*) en een diepe laag van klieren.

De oppervlakkige laag bestaat uit één enkele laag cilindrische slijmnapcellen. Deze slijmnapcellen produceren *mucus* die de *mucosa* tegen de zure en verterende acties van het maagsap beschermt. De slijmnapcellen zijn met elkaar verbonden door *junctionele complexen* en vormen op deze manier een essentieel onderdeel van de maag-mucosabarrière.

De diepe laag van de *mucosa* bestaat uit klieren. Deze klieren bevatten verschillende celtypen, waaronder *pariëtale cellen*, *zymogeencellen* (cellen die pro-enzymen uitscheiden), *endocriene cellen* en *mucoseuze hoofdcellen*. Door deze klieren wordt maagsap geproduceerd. De *pariëtale cellen* bevatten receptoren voor *histamine*, *gastrine* en *acetylcholine*. Dit zijn verbindingen die de productie van *zoutzuur (HCl)* door de *pariëtale cel* stimuleren. Daarnaast wordt ook *intrinsic factor*, belangrijk voor de opname van *vitamine B₁₂* in de dunne darm, geproduceerd door de *pariëtale cel*.



Figuur 1. De belangrijkste anatomische kenmerken van de maag.

- *cardia*: eerste deel van de maag, daar waar de slokdarm uitmondt
- *fundus*: verwijde bovenste deel van de maag
- *corpus*: verwijde deel van de maag tussen fundus en antrum
- *antrum*: verwijde onderste deel van de maag
- *pylorus & pylorusfincter*: uitgang en sluitspier maag
- *curvatura major*: grote curve aan linkerkant van de maag
- *curvatura minor*: kleine curve aan rechterkant van de maag
- *rugae*: plooiën maagwand, kunnen verstrijken bij vulling van de maag

Zymogeencellen secreteren pepsinogeen, de inactieve precursor van het proteolytisch enzym pepsine. Pepsine is verantwoordelijk voor de eerste stap in de eiwitvertering in het maag-darmstelsel. De endocriene cellen zijn verantwoordelijk voor de uitscheiding van verschillende hormonen, zoals serotonine, gastrine, somatostatine en glucagon. De muceuze hoofdcellen produceren mucus, een viskeuze kleverige substantie die glycoproteïnen bevat. Tijdens de maagcontracties worden voedseldeeltjes met behulp van mucus gemengd en verplaatst. Daarnaast fungeert de mucus als een barrière doordat het bescherming biedt tegen schade door zuur en pepsine.

Onder de mucosa bevindt zich achtereenvolgens de submucosa, de muscularis mucosa en de serosa.

Maagsap (Smith en Morton, 2010; Kuipers, 2014)

Dagelijks wordt er ongeveer 2 l maagsap door het menselijk lichaam geproduceerd. Wanneer een maaltijd wordt genuttigd, stimuleert het voedsel de secretie van maagsap door de maag. De controle over de secretie van maagsap vindt plaats via extrinsieke en intrinsieke zenuwen, hormonen en paracrine mediators. Het maagsap bestaat uit twee verschillende secreta: 1) een zuur secreet, geproduceerd door de pariëtale cellen, en 2) een basische secreet, geproduceerd door de mucuze cellen. Tijdens inname van een maaltijd wordt alleen de productie van het zure secreet gestimuleerd, waardoor de pH in de maag kan dalen tot 2.

Intrinsic factor en vitamine B₁₂ (Smith en Morton, 2010; Kuipers, 2014)

Intrinsic factor is een glycoproteïne dat wordt geproduceerd door de pariëtale cellen in de maag. Het is essentieel voor de opname van vitamine B₁₂. Vitamine B₁₂, ook wel (cyano)cobalamine of extrinsieke factor genoemd, is gebonden aan eiwitten in de voeding, en wordt vrijgezet onder invloed van het zuur en pepsine aanwezig in de maag. Vervolgens vormt het in de maag een complex met intrinsic factor. Receptoren voor intrinsic factor in het distale ileum binden het intrinsic factor-vitamine B₁₂-complex, waardoor vitamine B₁₂ wordt opgenomen in de circulatie. Vitamine B₁₂ is vereist voor onder andere de rijping van rode bloedcellen, en een vitamine B₁₂-deficiëntie leidt tot macrocytaire anemie. Aangezien efficiënte absorptie van vitamine B₁₂ afhankelijk is van intrinsic factor, zorgen aandoeningen die de secretie van intrinsic factor reduceren (atrofische gastritis), die interfereren met het splitsen van de complexen (pancreasinsufficiëntie) of die de binding en opname van het intrinsic factor-vitamine B₁₂-complex verminderen (ziekten of resectie van het terminale ileum) ervoor dat dit type anemie kan ontstaan.

Absorptie in de maag

Slechts een beperkt aantal substanties kunnen worden geabsorbeerd in de maag. De maagwand is nagenoeg ondoorlaatbaar voor water. Acetylsalicylzuur en alcohol zijn de belangrijkste stoffen die wel direct in de maag kunnen worden opgenomen.

De rol van de maag in intestinale ijzeropname (Lash en Saleem, 1995)

De opname van ijzer is afhankelijk van de vorm waarin het wordt gepresenteerd aan het darmstelsel. De twee vormen waarin ijzer voorkomt in voeding zijn:

- heemijzer (ferro, Fe^{2+}), voornamelijk aanwezig in rood vlees. Dit wordt gemakkelijk geabsorbeerd in het duodenum;
- non-heemijzer (ferri, Fe^{3+}), alle andere ijzervormen in het dieet. De beschikbaarheid voor opname is sterk afhankelijk van de maaltijd en maag-, en dunne darmfactoren.

Deze laatste vorm van ijzer is vaak minder goed oplosbaar en dus minder biologisch beschikbaar. Voordat dit ijzer uit voeding kan worden gebruikt in metabole processen in het lichaam, moet het eerst een aantal stappen ondergaan. Het maagzuur speelt een belangrijke rol voor optimale non-heemijzerabsorptie. Anorganisch ijzer wordt normaal gesproken ingenomen in de ferri-vorm (Fe^{3+}), maar het is het best oplosbaar als ferro-ijzer (Fe^{2+}). Alleen in deze vorm kan het worden geabsorbeerd. Fe^{3+} -ijzer is onoplosbaar boven een pH van 3, terwijl Fe^{2+} -ijzer deels oplosbaar is bij een pH van 7 tot 8. In de maag zorgt de lage pH van het maagsecret voor dat het ijzer wordt gereduceerd tot ferro en kan worden gebonden aan mucine. Als dit eenmaal heeft plaatsgevonden, kan het worden opgenomen vanuit het neutrale milieu in het duodenum. Nadat het is opgenomen in de mucosa van het duodenum wordt het getransporteerd door het cytosol van de mucosale cel, en opgeslagen in het cytoplasma of getransporteerd door de basolaterale membraan van de cel. Vervolgens wordt ijzer in de Fe^{3+} -vorm via het transferrine in het serum door het hele lichaam getransporteerd en uiteindelijk gebruikt door cellen in de synthese van enzymen, in de synthese van heem, of opgeslagen in de lever gebonden aan het eiwit ferritine.

Het maag-darmstelsel als endocrien orgaan (Smith en Morton, 2010; Kuipers, 2014)

Voedsel in het maag-darmstelsel stimuleert de afgifte van chemische substanties en zorgt voor een mechanische druk op de wanden van de tractus, waardoor maagsecretie en motiliteit worden gestimuleerd of geremd. Het maag-darmstelsel is het grootste hormoonproducerend orgaan van het lichaam. Dit endocriene systeem heeft verschillende functies:

- regulatie van mechanische processen van digestie;
- regulatie van chemische en enzymatische processen van digestie;
- controle van postabsorptieve processen betrokken in het opnemen van het verteerde voedsel;
- controle van voedselinname;
- effecten op groei en ontwikkeling van de gastro-intestinale tractus.

De productie van de verschillende hormonen wordt beïnvloed door veranderingen in de darminhoud, zoals zuurgraad en aminozuren, of in respons op uitrekking van de darmwand.

<i>familie / hormoon</i>	belangrijkste productieorgaan	maagzuursecretie	pancreasenzymen	gal	motiliteit
<i>gastrine-cholestyestokininefamilie</i>					
gastrine	maag (antrum)	↑			
cholecystokinine	dunne darm	↓	↑	↑	
<i>pancreatisch polypeptidefamilie</i>					
pancreatisch polypeptide	pancreas		↓	↓	→
peptide-YY	ileum, colon	↓	↓	↓	→
<i>secretinefamilie</i>					
secretine	duodenum, jejunum	↓	↑	↑	→
GLP	duodenum, jejunum	↓			
GLP-1, GLP-2, oxyntomoduline	ileum, colon	↓	↓		→
<i>somatostatinefamilie</i>					
somatostatine	maag (antrum), duodenum	↓	↓		→
<i>motilinefamilie</i>					
motiline	duodenum				←
ghreline	maag				←

Tabel 1. De belangrijkste gastro-intestinale hormonen, de productieorgaan en het cellype

- GLP: gastrisch inhibitorisch polypeptide

- GLP: glucagon-like peptide

De meeste darmpeptiden interageren met G-proteïne-gekoppelde receptoren. Het bestaan van verschillende receptoren en de koppeling aan verschillende systemen zorgen voor de specificiteit en variabiliteit in de werking van deze peptiden. In tabel 1 zijn de belangrijkste gastro-intestinale hormonen weergegeven, onderverdeeld in families op basis van structurele gelijkenissen. Ook is hun netto invloed op vier belangrijke maag-darmfuncties aangegeven.

Gastrine

Gastrine wordt voornamelijk geproduceerd door de G-cellen in het antrum van de maag. Gastrinesecretie wordt gestimuleerd door: 1) de aanwezigheid van aminozuren en proteïnen in het lumen van de maag, 2) maagdistensie en 3) de nervus vagus. Indien de pH in het maaglumen lager wordt dan 3, wordt de gastrinesecretie geremd. Dit wordt gemedieerd door somatostatine, dat wordt vrijgesteld door de nabij gelegen antrale D-cellen. De belangrijkste functie van gastrine is de stimulatie van maagzuursecretie via gastrinereceptoren in de pariëtale cel. Daarnaast heeft gastrine een algemene rol in de voorbereiding van digestie en absorptie van voeding, en fungeert het als groeifactor voor de mucosale proliferatie. Hypergastrinemie kan ontstaan door een verminderde maagzuurproductie (protonpompremmers, atrofische gastritis), G-celhyperplasie, infectie met *Helicobacter pylori*, nierfalen, hypercalciëmie, en in zeldzame gevallen door een gastrineproducerende tumor (Zollinger-Ellisonssyndroom).

Cholecystokinine

In aanwezigheid van afbraakproducten van vet en proteïnen in de dunne darm, wordt door de daar aanwezige I-cellen, het hormoon cholecystokinine (CCK) geproduceerd. CCK stimuleert de exocriene secretie van proteolytische enzymen door de pancreas. Pancreasenzymen en galzouten remmen de secretie van CCK. Andere belangrijke functies van CCK zijn de stimulatie van galblaascontracties, de relaxatie van de sfincter van Oddi (waardoor gal vrijkomt in de darm) en de contractie van de pylorus (vertraging van de maaglediging waardoor de afgifte van voedingsstoffen voor digestie optimaal wordt gereguleerd). Daarnaast remt CCK de gastrine-gemedieerde stimulatie van zuurafgifte. Naast zijn rol in de digestie heeft CCK een belangrijk neuronaal effect. Het reageert middels CCK-1-receptoren op vagale afferenten, hetgeen leidt tot een verzadigingssignaal naar de hypothalamus waardoor de grootte van een maaltijd wordt beperkt.

Pancreatisch polypeptide

Pancreatisch polypeptide (PP) wordt gesecerneerd door de PP-cellen in de pancreas. Na inname van een maaltijd wordt PP eerst via vagale stimulatie geproduceerd, en daarna via de aanwezigheid van nutriënten (voornamelijk aminozuren). CCK, gastrine en secretine stimuleren de secretie van PP, terwijl somatostatine deze remt. Belangrijkste functies van PP zijn de remming van pancreassecretie, vertraging van intestinale motiliteit en vermindering van galblaasactiviteit.

Peptide-YY

PYY3-36, oftewel peptide-YY (PYY), wordt geproduceerd door L-cellen in het ileum en colon. Voordat voedsel in de darm aanwezig is, wordt PYY reeds geproduceerd, mogelijk door neuronale regulatie. Vet is de belangrijkste stimulus voor de PYY-secretie. Dit hormoon remt de maagzuursecretie, exocriene pancreassecretie, galblaaslediging, maaglediging en intestinale transit. Het werkt daarnaast als stimulus voor postprandiale absorptie van vloeistof en elektrolyten in het ileum, en werkt als feedbackmechanisme om de digestie en absorptie van voedingsstoffen te bevorderen. Tenslotte speelt PYY ook een rol bij de inductie van verzadiging.

Secretine

De secretineproductie door S-cellen in duodenum en jejunum wordt gestimuleerd door de aanwezigheid van zuur in het duodenum ($\text{pH} < 4.5$). Verder kunnen ook vetzuren, galzouten, alcohol en componenten van pikant voedsel de secretineproductie stimuleren. Remming vindt plaats middels somatostatine. Secretine is de belangrijkste hormonale stimulans voor de secretie van bicarbonaat door de gal, pancreas en brunnerklierzellen in het duodenum. Secretie wordt gepotentieerd door CCK. Op deze manier wordt het zuur (dat zorgt voor de vrijstelling van secretine) geneutraliseerd door bicarbonaat (vrijgesteld in respons op secretine). Verder draagt secretine ook bij aan de secretie van pepsinogeen, remming van gastrine en dus zuursecretie, en postprandiale maagontlediging.

Gastrisch inhibitorisch polypeptide

K-cellen aanwezig in duodenum, jejunum, ileum en colon secreteren gastrisch inhibitorisch polypeptide (GIP) na inname van een maaltijd waarbij vet de belangrijkste stimulans is. In respons op aanwezigheid van glucose in het darmlumen worden, via GIP, incretines geproduceerd die zorgen voor de vrijstelling van insuline door de bètacellen in de pancreas. Verder werkt GIP ook remmend op de afgifte van maagzuur, en zou het een belangrijke rol spelen bij het metabolisme van lipiden.

Glucagon-like peptide 1, glucagon-like peptide 2 en oxyntomoduline

Proglucagon wordt in de L-cellen van het ileum en colon omgezet in glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucagon-like peptide 2 (GLP-2) en oxyntomoduline. GLP-1 stimuleert de productie van incretines en remt de glucagonsecretie. Daarnaast heeft het invloed op het verzadigingsgevoel, remt het de gastrointestinale motiliteit en secretie, en remt het de exocriene pancreassecretie. GLP-2 wordt uitgescheiden in respons op voedingsstoffen en is een belangrijke groeifactor. Oxyntomoduline remt de postprandiale zuursecretie en heeft een rol in de verzadiging.

Somatostatine

D-cellen in de maag en duodenum scheiden somatostatine uit. Via remming van histamine- en gastrinesecretie, of via een direct remmend effect op de pariëtale cellen, remt dit hormoon de secretie van zuur. Daarnaast heeft somatostatine ook een remmend effect op motiliteit, intestinale en pancreassecretie, vrijstellen van darmhormonen, transport van nutriënten en elektrolyten, en bloedtoevoer naar de darm. Tenslotte kan somatostatine de voedselinname stimuleren.

Motiline

Motiline wordt vrijgesteld door M-cellen in het duodenum en jejunum voordat een maaltijd wordt genuttigd. De fysiologische rol van dit hormoon wordt geassocieerd met de werking van het migrerend motorisch complex dat de darm zou reinigen van onverteerde materiaal. Daarnaast versnelt het de maagontleding.

Ghreline

Ghreline, een peptide dat afgegeven wordt door de X/A-cellen in de maag, speelt een belangrijke rol in de energiehomeostase. Het wordt ook wel het hongershormoon genoemd, aangezien het vóór een maaltijd wordt geproduceerd. Daarnaast stimuleert het de adipogenese, versnelt de maagontleding en remt de glucose-geïnduceerde insulinesecretie. Het stimuleert de eetlust en is dus een tegenhanger van PYY.

Maagontleding (Smith en Morton, 2010)

De belangrijkste functie van de maag is het reguleren van de snelheid waarmee materiaal vanuit de maag de dunne darm in gaat, waar digestie en absorptie van de meeste voedingsstoffen plaatsvindt. De maag is verantwoordelijk voor het kleiner maken en het mengen van het voedsel met maagzuur, om zo een semi-vloeibare massa (chymus) te produceren. De lege maag van een volwassene heeft een volume

van ongeveer 50 ml. Het lumen van een lege maag is nagenoeg gelijk aan het lumen van een lege dunne darm. Kenmerkend aan de oppervlakte van de maag is de sterke plooïing (zie figuur 1). Indien de maag wordt gevuld met voedsel, rekt de maag uit en verstrijken de plooïen. Op deze manier veranderen de wandtensie en intraluminale druk minimaal.

De contracties van de maag, die ervoor zorgen dat voedsel wordt gemengd en naar de dunne darm wordt vervoerd, zijn afhankelijk van de activiteit van het glad spierweefsel in de maagwand. Tijdens het eerste half uur na een maaltijd ontstaan er contractiegolven, ook wel peristaltiek genoemd. Deze golven veroorzaken zwakke rimpelingen met een snelheid van ongeveer 1 cm per seconde, en zorgen ervoor dat het voedsel naar het antrum wordt geleid. Het spierweefsel rondom het antrum is veel dikker en de antrale contracties zijn sterker. Deze contracties zijn verantwoordelijk voor het klein maken van de maaginhoud en de menging met maagsap. In het terminale antrum vinden gecoördineerde contracties plaats die verantwoordelijk zijn voor het ledigen van materiaal in het duodenum. De pylorische sfincter scheidt de maag van het duodenum, en bij elke antrale contractie wordt een klein deel van de maaginhoud via de pylorus het duodenum in geduwd. Door tegendruk sluit de sfincter direct.

Daarnaast wordt door deze contractie de rest van de chymus terug hoger in de maag gebracht waar het steeds kleiner en vloeibaarder wordt gemaakt. De sfincter zorgt dus voor regulatie van het ledigen van maaginhoud, maar ook voor het voorkomen van terugstroming van duodenuminhoud in de maag. Te snel ledigen van de maaginhoud kan leiden tot duodenale ulcera aangezien duodenummucosa wordt beschadigd door zuur, terwijl regurgitatie van duodenuminhoud kan bijdragen aan maagulcera aangezien maagmucosa wordt beschadigd door gal.

De maagmotiliteit wordt beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het duodenum, het ileum en het colon. Distensie van het duodenum remt de maagmotiliteit via 1) een snelle enterogastrische reflex en 2) een humoraal mechanisme met afgifte van hormonen (enterogastronen; CCK en secretine) uit het duodenum. Als voedsel het ileum bereikt, wordt er een neurale reflex geïnitieerd door activatie van mechanoreceptoren in de wanden van het ileum. Deze activeren impulsen in zenuwvezels die zorgen voor een vertraging van de maagontleding. Tenslotte vindt er een neurale reflex plaats indien voeding het colon bereikt. Distensie van het colon activeert drukreceptoren die impulsen in zenuwvezels activeren om maagontleding te vertragen.

Maagontlediging – meettechnieken (Szarka en Camilleri, 2009; Phillips *et al*, 2014)

Er is een aantal metingen beschikbaar om maagontlediging te meten. Maagontlediging reflecteert een aantal functies zoals maagaccommodatie (opslag van voeding voordat het wordt afgegeven aan duodenum), de drukgradiënt tussen de proximale en distale maag, en de antropyloroduodenale contractiliteit en coördinatie. De meest gebruikte methodes zullen hieronder kort worden beschreven, met hun voor- en nadelen.

Scintigrafie

Scintigrafie wordt als standaard voor het meten van maagontlediging beschouwd. Met deze techniek wordt de directe maagontlediging gemeten, en tevens kan de intragastrische distributie van de ingenomen maaltijd worden gekwantificeerd. De patiënt neemt een maaltijd in die radioactief gelabeld is met technetium-99m (Tc^{99m}). Direct na inname van de maaltijd, en na 1, 2 en 4 uur worden beelden gemaakt. Voor het uitvoeren van deze meting is er een gammacamera nodig en worden patiënten blootgesteld aan radioactieve straling. Radioactieve straling kan het DNA in lichaamscellen beschadigen. Een ander nadeel is het gebrek aan standaardisatie van de techniek, zoals de maaltijdsamenstelling en –volume, patiëntpositionering, de frequentie en duur van acquisitie, en van de parameters die worden gebruikt om maagontlediging te meten.

Ademtesten

Indien scintigrafie niet mogelijk is, wordt er vaak voor een ademtest gekozen om maagontlediging te meten. Deze testen maken gebruik van incorporatie van ^{13}C -gelabelde substraten in een vaste maaltijd (bijvoorbeeld ^{13}C in een spiegelei). De maaltijd met de stabiele ^{13}C -isotoop wordt vanuit de darm opgenomen en vervoerd naar de lever, waar het ^{13}C wordt geoxideerd tot $^{13}CO_2$ en vervolgens via de longen wordt uitgescheiden. Ademmonsters worden afgenomen voor de maaltijd, en 45, 150 en 180 minuten na inname van de maaltijd. De ^{13}C -uitscheiding wordt gemeten middels isotoop ratio massaspectrometrie. Deze ademtest is een non-invasieve techniek waarbij geen radioactieve straling wordt gebruikt. Deze test gaat ervan uit dat functie van de dunne darm, lever en longen normaal is. Indien dit niet het geval is kan de meting als inaccuraat worden beschouwd.

Echografie

Twee- of driedimensionale echografie kan ook worden gebruikt om maagontlediging te meten. Echografie is alleen gevalideerd voor vloeibare maaltijden, maar verschaft

daarnaast ook informatie over maagdistensie, contractiliteit en gastroduodenale flow. Patiënten worden niet blootgesteld aan radioactieve straling. De techniek is echografist-afhankelijk en moeilijker in personen met obesitas.

Absorptie van paracetamol

Bij deze techniek wordt er van uitgegaan dat de maagontlediging de limiterende stap in de paracetamolopname is, omdat paracetamol niet wordt geabsorbeerd in de maag en snel in het duodenum. Echter, een aantal factoren kunnen invloed hebben op de meting van de paracetamolabsorptie, zoals variatie in levermetabolisme, verdelingsvolume en de renale eliminatie van paracetamol. Daarnaast worden resultaten alleen betrouwbaar geacht voor het meten van maagontlediging van een vloeibare maaltijd.

Draadloze motiliteitscapsule ('SmartPill')

Deze capsule wordt ingenomen met een testmaaltijd en zendt informatie over pH, druk en temperatuur naar een externe ontvanger. De maagontlediging wordt afgeleid uit een abrupte verandering in pH, van het zure maagmilieu naar het neutrale duodenum. Het is een veilige meting, zonder dat de patiënt wordt blootgesteld aan radioactieve straling. Echter, het meet niet direct de maagontlediging en heeft slechts een matige correlatie met scintigrafie voor het meten van de maagontlediging van een vaste maaltijd.

MRI

Herhaalde transaxiale abdominale scans met 15 minuten interval kunnen worden gebruikt om maagontlediging te meten. Deze meting is echter duur, expertise is vereist en de beschikbaarheid van apparatuur is vaak gelimiteerd. Momenteel wordt het vaak alleen in een onderzoekssetting toegepast. Nadeel van MRI is de noodzaak om in liggende positie te meten, wat een niet erg natuurlijke houding is om de maag te ledigen.

Antroduodenale manometrie

Manometrie is primair een onderzoeksmethode om de motorische functie van zowel maag als dunne darm te meten. In een klinische setting zou het kunnen worden gebruikt om te differentiëren tussen neuropathische en non-neuropathische oorzaken voor vertraagde maaglediging (gastroparese).

Samenvatting

De belangrijkste functie van de maag is het ingenomen voedsel tijdelijk op te slaan en de snelheid van afgifte aan het duodenum te reguleren. Het produceert een maagsecrēt dat mucus, zoutzuur en enzymen bevat. De maag speelt tevens een belangrijke rol in de vertering van eiwitten en zetmeel, en in de opname van vitamine B₁₂ en ijzer. Daarnaast fungeert het maag-darmstelsel als een belangrijk endocrien orgaan door de productie van verschillende hormonen. Er zijn verschillende meettechnieken beschikbaar om maagontlediging te meten. Echter, een accurate, gestandaardiseerde, non-invasieve en goedkope meetmethode zonder het gebruik van radioactieve straling is (nog) niet beschikbaar.

Referenties

Smith ME en Morton DG. The Digestive System, Basic science and clinical conditions. Hoofdstuk 3 & 4. Elsevier Health Sciences, 2010.

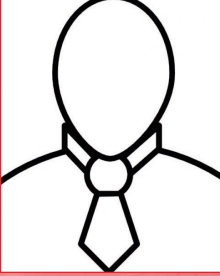
Kuipers EI (red). Maag-, darm- en leverziekten. Hoofdstuk 1, 2 & 3. De Tijdstroom Uitgeverij, 2014.

Lash A en Saleem A. Iron metabolism and its regulation. A review. Ann Clin Lab Sci 25: 20-30, 1995.

Szarka IA en Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296: 461-475.

Phillips LK, Rayner CK, Jones KL en Horowitz M. Measurement of gastric emptying in diabetes. J Diab Complic 2014; 28: 894-903.

DR MPH VAN DEN BROEK



Marcel van den Broek (1982) studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen en rondde de opleiding af in 2007. Aansluitend startte hij met de opleiding tot ziekenhuisapotheker in het UMC Utrecht, wat hij combineerde met promotieonderzoek bij de faculteit Geneeskunde. Zijn proefschrift is getiteld 'Thermopharmacology of anticonvulsant treatment after perinatal asphyxia'. Sinds september 2013 is hij ziekenhuisapotheker

Klinische Farmacie in het UMC Utrecht, wat hij combineert met onderzoek en onderwijs aan de faculteiten Farmacie en Geneeskunde. In 2015 heeft hij de opleiding tot klinisch farmacoloog afgerond.

DE ETIOLOGIE EN AANPAK VAN DYSPEPTISCHE AANDOENINGEN

MPH van den Broek

Etiologie

Een ulcus is een zweer in de wand van de maag. Het slijmvlies (*mucosa*) is beschadigd en maagzuur en spijsverteringsenzymen, waaronder pepsine, kunnen hierdoor inwerken op de maagwand waardoor de wond slecht geneest en ontsteekt. Prikkeling van de zenuwuiteinden veroorzaakt pijn. Er zijn veel risicofactoren voor het optreden van een ulcus zoals het gebruik van geneesmiddelen (onder andere NSAID's, corticosteroiden), eet- en leefpatroon (roken, alcohol, stress), overproductie van maagzuur door neuro-endocriene tumoren (Zollinger-Ellisonsyndroom) en infectie (*Helicobacter pylori*). Ulcera kunnen op andere plaatsen in het maagdarmkanaal voorkomen zoals in de slokdarm en de twaalfvingerige darm (ulcus duodeni). De meeste ulcera genezen zonder complicaties, maar in sommige gevallen kunnen ernstige complicaties optreden. Enkele voorbeelden van complicaties zijn:
Penetratie: de ulcus groeit door de spierwand van de maag heen, bereikt een naastgelegen orgaan en geeft hierdoor pijn. Operatief ingrijpen kan hierbij noodzakelijk zijn.

Perforatie: de ulcus groeit door de spierwand van (meestal) de twaalfvingerige darm heen en komt uit in de buikholte waardoor een acute en hevige, aanhoudende pijn ontstaat met ernstige gevolgen van dien. Een spoedoperatie kan noodzakelijk zijn.

Vernauwing: het ulcusgebied is opgezwollen en leidt tot een afsluiting van de uitgang van de maag of van het duodenum. Patiënten ervaren een vol gevoel en hebben verminderde eetlust, en dit kan leiden tot herhaaldelijk braken.

Bloeding: afhankelijk van de ernst en lokalisatie kan dit worden behandeld met protonpompremmers of worden dichtgebrand met een endoscoop. Een bloedend ulcer is veelal te herkennen aan het braken van rood bloed of verkleuring van de ontlasting. Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) is de meest voorkomende vorm van dyspeptische klachten in kinderen.

Fysiologie van maagzuursecretie

Maagzuursecretie kent verschillende fases.

- cefalische fase: deze is verantwoordelijk voor ongeveer 30% van de zoutzuurproductie. Deze wordt ook opgewekt door de sensatie (geur en smaak) van eten;
- gastrische fase: deze is verantwoordelijk voor ongeveer 50% van de zoutzuurproductie. Deze wordt opgewekt door uitzetting van de maagwand en aanwezigheid van aminozuren in de maaginhoud;

- intestinale fase: deze is verantwoordelijk voor ongeveer 10% van de zoutzuurproductie en wordt opgewekt doordat chymus, de brij die na vermenging met maagsap, de maag verlaat, en in het duodenum terecht komt.

Zoutzuurproductie wordt door verschillende fysiologische mechanismes opgewekt (figuur 1). Allereerst is er de parasympatische tonus die in rust vanuit de nervus vagus via vrijzetting van acetylcholine de muscarine 3-receptor (M_3 -receptor) op de pariëtale cel activeert. Adrenerge stimuli remmen de zoutzuurproductie.

Wanneer we voedsel nuttigen, komt er rek op de maagwand en komen er na proteolyse van eiwitten in de maag aminozuren in het bloed terecht. Beide zijn een trigger voor de vrijzetting van gastrine. Gastrine grijpt aan op de CCKB-receptor (cholecystokinine B-receptor) van de pariëtale cel, waardoor zoutzuur wordt geproduceerd in de pariëtale cel. ECL-cellen (*enterochromaffin-like-cell*) in de maagmucosa zetten histamine vrij onder invloed van óf acetylcholine óf gastrine. Het vrijgezette histamine grijpt aan op de histamine 2-receptor (H_2 -receptor) op de pariëtale cel en beïnvloedt hiermee de zoutzuurproductie. Het zuur dat geproduceerd wordt, is afkomstig van CO_2 dat vanuit het bloed de pariëtale cel binnenkomt. Het enzym carboanhydrase zorgt ervoor dat vanuit CO_2 en water, diwaterstofcarbonzuur en uiteindelijk zuur (H^+) wordt geproduceerd:

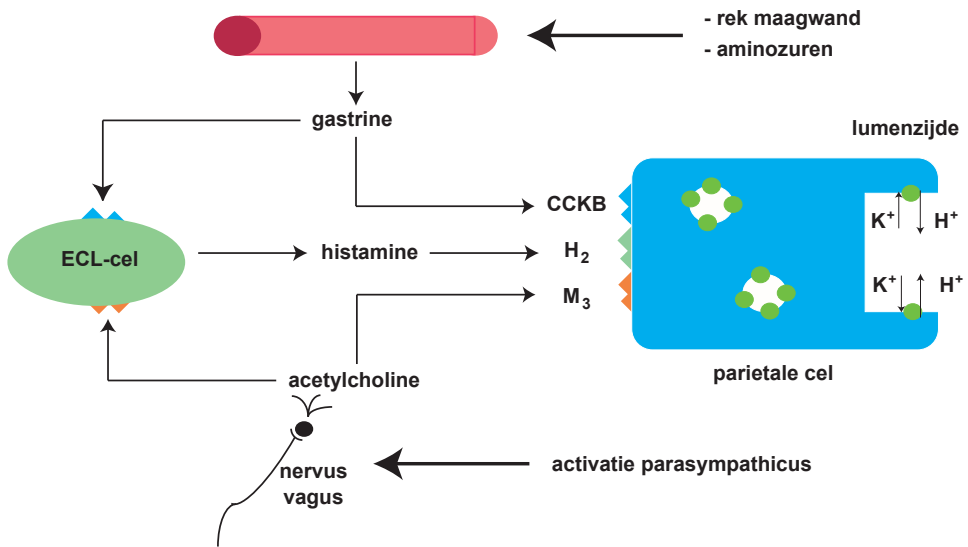


Naast de pariëtale cellen liggen mucosale epitheliale cellen die mucus en bicarbonaat produceren ter compensatie van het zoutzuur. Prostaglandine E_1 (of farmacologisch misoprostol) remt de pariëtale cel en stimuleert de mucosale cel.

Farmacologie van middelen bij dyspepsie

Diverse geneesmiddelgroepen kunnen worden ingezet bij dyspeptische klachten.

Hieronder volgt een overzicht van de meest toegepaste groepen en hun bijzonderheden (Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP).



Figuur 1. Maagzuursecretie wordt geactiveerd via drie routes: 1) gastrine grijpt aan op de CCKB-receptor (cholecystokinine B-receptor), 2) histamine, dat afkomstig is vanuit ECL-cellen (enterochromaffin-like-cell), grijpt aan op de histamine 2-receptor (H_2 -receptor) en 3) acetylcholine grijpt aan op de muscarine 3-receptor (M_3 -receptor). Na activatie van de pariëtale cel wordt K^+ uitgewisseld met H^+ , waardoor de zuurgraad in het lumen toeneemt.

Antacida

Antacida zijn de meest klassieke geneesmiddelen bij de behandeling van peptische aandoeningen. De werking berust op chemische neutralisering van het maagzuur, resulterend in een verhoging van de pH. Door de afname van de zuurgraad (de verhoging van de pH) neemt niet alleen het effect van het zuur op de maagwand af, maar ook de proteolytische werking van pepsine. Dit is gunstig voor de behandeling van peptische ulcera, doordat pepsinogeen niet meer in pepsine wordt omgezet. De werking van pepsine is optimaal bij pH-waarden tussen 1.5 en 2.5. Bij pH-waarden boven 4 is de omzetting van pepsinogeen naar pepsine minimaal.

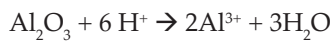
Calciumcarbonaat, magnesiumcarbonaat en magnesium(hydr)oxide zijn de meest toegepaste antacida. Deze middelen zijn werkzaam doordat deze verbindingen een chemische reactie met zuur aangaan, waarbij het zuur wordt geneutraliseerd en water vrijkomt. Carbonaten vormen koolzuurgas in reactie met zuur:



Deze CO₂-vorming kan de patiënt als hinderlijk ervaren omdat dit kan leiden tot oprispingen en flatulentie. Het gevolg hiervan zijn bijwerkingen als hypercalciëmie en hypercalciurie. Doordat calcium in het maagdarmkanaal fosfaat uit de voeding kan binden en hiermee een onoplosbaar complex vormt, kan het gebruik van antacida leiden tot hypofosfatemie. Bovendien werken magnesium-bevattende antacida laxerend.

Sommige antacida hebben extra toevoegingen. Alginezuur is hier een voorbeeld van. Alginezuur, een hydrofiel polysacharide afkomstig uit zeewier, vormt samen met calciumionen uit het antacidum een gel (voorbeeld: Rennie Duo®). Deze gel werkt beschermend op de maagwand. Een andere toevoeging is simeticon. Simeticon is een oppervlakteactieve verbinding en zorgt ervoor dat er minder luchtbelletjes ontstaan bij carbonaat-bevattende antacida (voorbeeld: Rennie Deflatine®). Hierdoor ervaart de patiënt minder oprispingen en minder winderigheid.

Algedraat (aluminiumoxide, Al₂O₃) reageert ook met zuur waarbij water wordt gevormd. Algedraat vormt echter na reactie met zuur ook vrije aluminium-ionen:



Aluminiumverbindingen reageren na orale toediening langzaam met het zoutzuur in de maag onder vorming van oplosbaar aluminiumchloride. Het gevormde aluminiumchloride wordt voor 17-30% geabsorbeerd in de maag (Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP). Bij patiënten met een normale nierfunctie wordt aluminiumchloride snel geklaard (McEvoy, 2014). Maar een aluminiumintoxicatie kan optreden bij chronisch gebruik in combinatie met een slechte nierfunctie (Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP).

Het niet-geabsorbeerde aluminium kan binden aan fosfaten uit voeding tot een onoplosbaar complex. Hierdoor kan hypofosfatemie ontstaan. Om beide redenen dient langdurige toediening van algedraat te worden beperkt. Daarnaast geeft aluminium als bijwerking obstipatie. Dit is de reden dat ook aan Antagel® magnesium is toegevoegd om het obstiperend effect op te heffen. Het is belangrijk om te realiseren dat er 20 mg/ml magnesium in Antagel® aanwezig is. Met een molecuulgewicht van 58 is dit 0.34 mmol/ml, wat vrij hoog is!

Antacidpreparaten bestaan vaak uit een combinatie van meerdere antacida. De reden hiervoor is onder andere dat er preparaten kunnen worden gevormd met zowel snelle als langdurige werking. Zo hebben calcium- en aluminiumzouten een langere werkingsduur dan magnesiumzouten. Daarnaast is de neutralisatiecapaciteit

van calciumcarbonaat het grootst, vervolgens die van magnesiumzouten en tenslotte aluminiumzouten. De werkingsduur wordt mede bepaald door de verblijftijd in de maag: op een lege maag is de werkingsduur ongeveer 20-60 minuten, terwijl de werking bij inname één uur na de maaltijd tot wel 3 uur kan aanhouden. Voor de behandeling van ulcera zijn antacida minder geschikt vanwege lagere effectiviteit, toedienongemak en de korte werkingsduur.

Mucosaprotectiva

Sucralfaat is een basisch aluminiumsaccharosesulfaat. In de maag en de darm vormt het met weefseleiwitten een complex aan het oppervlak van ulcera en laesies van het maagslijmvlies. Dit complex biedt bescherming tegen de inwerking van pepsine en maagzuur. Sucralfaat stimuleert ook de bescherming van het slijmvlies tegen onder andere galzuur, alcohol en NSAID's. Het werkt lokaal zuur-beïnvloedend zonder de zuurgraad van de maag te veranderen. Aangezien het ook galzuren bindt, wordt het veelal toegepast bij gallige reflux. Omdat sucralfaat ook aluminium bevat, gelden hiervoor dezelfde bijwerkingen als voor aluminiumbevattende antacida, zoals obstipatie. Sucralfaat wordt volgens de richtlijnen toegepast als alternatief voor antacida.

H₂-antagonisten

De histamine 2-receptorantagonisten (H₂-antagonisten) blokkeren de H₂-receptor op de pariëtale cel in de maag (figuur 1) waardoor histamine niet meer aan de receptor kan binden. Hierdoor wordt één van de drie mechanismen die de maagzuurproductie stimuleren, geremd. Deze antagonisten binden reversibel aan de receptor en werken daarom competitief met histamine. Deze stoffen onderdrukken voornamelijk de basale (nachtelijke) zuurproductie, maar hebben ook effect op de gestimuleerde maagzuursecretie. Gewenning (tolerantie) kan optreden waardoor de afgifte van histamine wordt gestimuleerd. Een mogelijk oorzaak hiervan is secundaire hypergastrinemie. Deze gewenning kan al na enkele dagen optreden.

Na staken van H₂-antagonisten treedt frequent een 'rebound-effect' op. Er wordt geadviseerd om in 3 weken af te bouwen: eerste week de dosering halveren en na 1-2 weken om de dag doseren.

De werkzaamheid is direct gecorreleerd aan de plasmaconcentratie. Gebaseerd op een halfwaardetijd van 2-3 uur (voor ranitidine), houdt de werking tot ongeveer 12 uur aan. H₂-antagonisten remmen de 24-uurs maagzuursecretie met ongeveer 70%.

Protonpompremmers

Protonpompremmers (PPI's) onderdrukken de maagzuursecretie door specifieke remming van het enzym H^+/K^+ -ATP-ase (de protonpomp) in de pariëtale cel in de maag (figuur 1). Protonpompremmers worden in de pariëtale cel van de maag geprotoneerd en binden vervolgens irreversibel aan de protonpomp. Door deze irreversibele binding is de werkingsduur niet direct gerelateerd aan de plasmaconcentratie. De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 uur terwijl de halfwaardetijd van de zuurremming ongeveer 15 uur is. Echter, ondanks dat de halfwaardetijd van de 'levensduur' van de PPI ongeveer 54 uur is, houdt het effect op de zuurremming relatief kort aan. De oorzaak hiervan is dat de irreversibele binding tussen de PPI en de protonpomp wordt verbroken door glutathion. De werkingsduur wordt dus bepaald door glutathion. Omdat de receptorbezetting na een standaarddosis vrijwel 100% is, is het meestal niet zinvol om de keerdosering te verhogen. Verkorten van het doseerinterval is wél zinvol omdat de (door glutathion) vrijgekomen protonpompen hiermee weer worden bezet. Protonpompremmers remmen de 24-uursmaagzuursecretie met ongeveer 90-95%. De protonpomp-synthese is 's nachts groter dan overdag waardoor inname vóór de nacht zinvol is.

Doordat PPI's in zuur milieu ontleden, zijn deze verbindingen op de markt in maagsapresistente formuleringen. De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 40% na eenmalige toediening en is verhoogd na herhaalde toediening: omdat de pH van de maag wordt verhoogd, lost de maagsapresistente coating al op in de maag en komt de PPI al vrij in de maag, waardoor er meer tijd is voor absorptie van het geneesmiddel en uiteindelijk een hogere totaaldosis wordt geabsorbeerd.

Enkele jaren na introductie van omeprazol (Losec®) (een racemisch mengsel) werd de S-enantiomeer op de markt gebracht: S-omeprazol, ofwel esomeprazol (Nexium®).

De S-enantiomeer heeft een hogere affiniteit voor de protonpomp en daarnaast ook een langere halfwaardetijd dan de R-enantiomeer. Voor gebruikers van PPI's met een sonde zijn de maagsapresistente preparaten niet altijd ideaal. Alleen van omeprazol (MUPS-tabletten) en esomeprazol (granulaat MSR voor suspensie in sacht) zijn er formuleringen beschikbaar die geschikt zijn voor toediening via de sonde.

Profylaxe met PPI's wordt volgens de NHG-standaard geadviseerd bij patiënten met een verhoogd risico op het optreden van een maagzweer tijdens het gebruik van NSAID's. De veronderstelde mechanismes waarmee NSAID's maagzweren kunnen veroorzaken zijn: lokale irritatie, vermindering van de prostacyclinesynthese door remming van COX-1, vasoconstrictie van de mucosale bloedtoevoer en remming van de hemostase tijdens herstel van mucosale schade. Daarnaast zijn er ook andere

geneesmiddelen geassocieerd met een verhoogd risico op maagzweren zoals SSRI's (vanwege beïnvloeding van de trombocytfunctie) en spirinolacton (vanwege verminderde fibrinevorming door binding aan de mineralocorticoreceptor). Tenslotte worden PPI's ook toegepast bij bloedende peptische ulcera na endoscopische hemostase (esomeprazol is hiervoor geregistreerd). Behandeling met een PPI verlaagt het risico op recidiefbloedingen. Door remming van de maagzuurproductie wordt de stolselvorming bevorderd en de lysis van een gevormd stolsel vertraagd (Olbe *et al*, 2003; Savarino *et al*, 2009; Shin en Kim, 2013).

Gevolgen van deze geneesmiddelen voor absorptie van andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen kunnen vanuit het darmkanaal via twee verschillende mechanismes worden geabsorbeerd. We onderscheiden hierin passieve en actieve absorptie. Passieve absorptie is afhankelijk van de concentratiegradiënt over de membraan. De opname wordt niet alleen door het concentratieverschil zelf bepaald, maar ook door de mogelijkheid of een stof überhaupt over deze membraan kan. Denk hierbij aan lading van de stof, molecuulgrootte en lipofiliteit (logP).

Actieve absorptie vindt plaats door ATP-gemedieerde transporters. Deze transmembrane eiwitten transporteren geladen en goed wateroplosbare verbindingen (dus met een lage logP) zoals ionen, aminozuren, di- en tripeptiden, en enkelvoudige suikers als glucose.

Het milieu van de maag bestaat voornamelijk uit de volgende componenten:

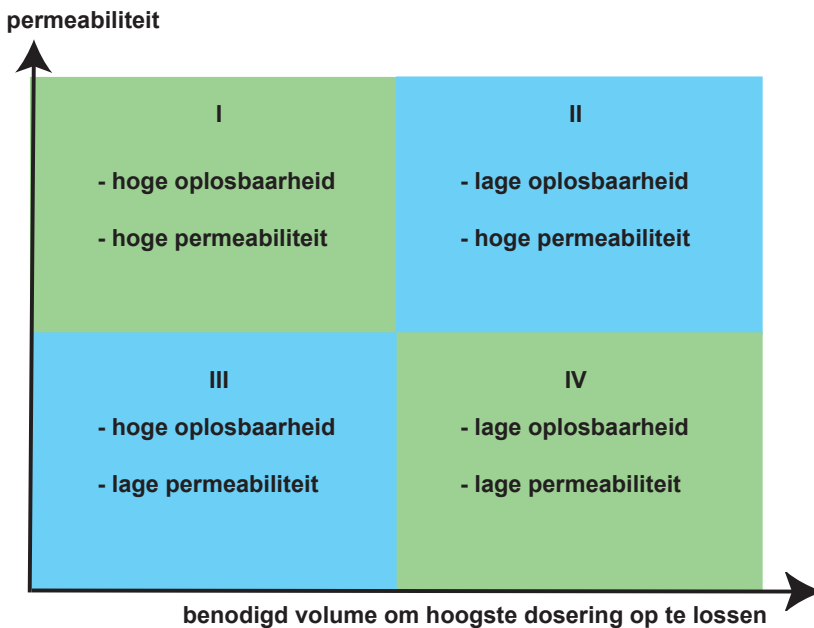
- pepsine: een protease, verantwoordelijk voor de ruwe afbraak van eiwitten en grote peptiden;
- amylase (aanwezig in speeksel): verantwoordelijk voor de hydrolyse van zetmeel tot enkelvoudige suikers;
- maagsap: bestaat voornamelijk bestaande uit HCl, KCl, NaCl en water. Deze samenstelling heeft een pH-waarde tussen 1.5 en 3.5.

Elk van deze componenten heeft invloed op de (mate van) absorptie van geneesmiddelen:

- pepsine: onder andere hierdoor kunnen eiwitten, zoals insuline en monoclonale antilichamen, niet na orale inname worden geabsorbeerd;
- amylase: zetmeel en polysachariden worden door amylase in enkelvoudige suikers (zoals glucose, galactose en fructose) gesplitst, die op hun beurt actief kunnen worden opgenomen;

- zoutzuur/ maagsap: hierdoor kunnen zuurlabele geneesmiddelen ontleden en kunnen basen worden geïoniseerd waardoor deze niet de membraan kunnen passeren. Tevens moet het volume van het maagsap voldoende groot zijn om al het geneesmiddel in te laten oplossen alvorens het in aanmerking komt voor absorptie.

Het *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) verdeelt geneesmiddelen in 4 categorieën (I tot en met IV, zie figuur 2) waarbij mate van permeabiliteit en oplosbaarheid in maagzuur de leidende factoren zijn. Deze factoren kunnen veranderen indien de pH van de maag verandert.



Figuur 2. Biopharmaceutics Classification System (BCS). Voorbeeld: BCS-klasse I-stoffen zijn stoffen die goed oplosbaar zijn in de vloeistof in de maag (naar schatting 250 ml) en een hoge permeabiliteit hebben door de wanden in het (maag-)darmkanaal.

Enkele voorbeelden van geneesmiddelen, waarvan eigenschappen veranderen als de zuurgraad in de maag verandert:

- erlotinib: deze tyrosinekinaseremmer behoort tot BCS-klasse II vanwege zijn slechte oplosbaarheid. Door elotinib gelijktijdig in te nemen met een glas cola wordt de pH in de maag verlaagd waardoor erlotinib sneller oplost (het wordt

hiermee een BCS-klasse I). Hierdoor wordt de hoeveelheid geneesmiddel dat wordt geabsorbeerd, hoger (Van Leeuwen *et al*, 2016);

- diazepam (BCS I) is een zwakke base met een pKa van 3.0. Verhoging van de pH >3 door bijvoorbeeld een PPI zorgt ervoor dat meer diazepam in de ongedissocieerde vorm komt (B^0 in plaats van BH^+) waardoor diazepam een verhoogde biologische beschikbaarheid heeft;
- acetylsalicylzuur (BCS I) is een zwak zuur met een pKa van 3.0. Verhoging van de pH >3 door een protonpompremmer zorgt ervoor dat meer acetylsalicylzuur in de gedissocieerde vorm komt (A^- in plaats van HA) waardoor acetylsalicylzuur een verlaagde biologische beschikbaarheid heeft.
- benzylpenicilline ontleedt bij lage pH. Hoe hoger de pH, des te minder benzylpenicilline ontleedt en des te hoger de biologische beschikbaarheid is (Kheiolomoom *et al*, 1999). Zie ook 'Opname bij kinderen'.

Antacida bevatten relatief grote hoeveelheden Ca^{2+} , Mg^{2+} en Al^{3+} . Deze ionen kunnen cheleren met sommige geneesmiddelen waardoor er een complex wordt gevormd. Voorbeelden hiervan zijn fluorochinolonen, tetracycline en levothyroxine. In het geval van tetracycline wordt een geladen complex gevormd dat de membraan niet kan passeren.

Complicaties op de lange termijn

Twee belangrijke fysiologische functies van de maag welke relevant zijn in het kader van de langetermijncomplicaties zijn 1) de rol van de componenten van maagsap in de opname van micronutriënten zoals ionen en vitamines, en 2) de barrière tegen micro-organismen na ingestie.

Langdurig gebruik van maagzuurremmers is geassocieerd met tal van tekorten, waaronder een tekort van vitamine B_{12} , ijzer, magnesium en calcium.

Vitamine B_{12} -tekort

Vitamine B_{12} is aan eiwitten van dierlijke oorsprong gebonden als het met voedsel het lichaam binnenkomt. In de maag maakt pepsine vitamine B_{12} vrij doordat het de eiwitten afbreekt. Verlaging van de zuurgraad in de maag door bijvoorbeeld PPI's verhindert activering van pepsine, waardoor de vrijzetting van vitamine B_{12} vermindert. De opname van niet-eiwitgebonden vitamine B_{12} , zoals in geneesmiddelen en vitamine-supplementen, vermindert echter niet.

Ijzertekort

Er lijkt een relatie te zijn tussen langdurig PPI-gebruik en ijzerdeficiëntie. Zo zijn er zijn enkele meldingen van ferripriev (microcytaire) anemie tijdens PPI-therapie. Maagzuur speelt een rol in de absorptie van ijzer: het bevordert de dissociatie van ijzerzouten uit voedsel, zet non-heemijzer (Fe^{3+}) om in heemijzer (Fe^{2+}), en faciliteert complexvorming met suikers en aminen, nodig voor absorptie in het duodenum. Ijzer kan in het duodenum alleen als twee-waardig (Fe^{2+} , ofwel heemijzer) worden opgenomen door middel van actief transcellulair transport. Hiervoor dient het eerst uit voedsel in de maag vrij te komen als ion en daarnaast gereduceerd te worden vanuit de drie-waardige (Fe^{3+} , ofwel non-heemijzer) vorm. Voor deze vrijzetting en reductiestap is maagzuur noodzakelijk. Na het transcellulaire transport wordt het Fe^{2+} in de bloedbaan geoxideerd (tot Fe^{3+}) en bindt het aan transferrine.

Magnesiumtekort

Langdurig gebruik van protonpompremmers (meestal langer dan een jaar) kan leiden tot hypomagnesiëmie, wat kan resulteren in ernstige bijwerkingen, zoals tetanie, convulsies en hartritme stoornissen. De hypothese hierachter is dat protonpompremmers het transcellulair transport van magnesium tegengaan. PPI-geïnduceerde hypomagnesiëmie is reversibel.

Calciumtekort

Protonpompremmers verminderen de intestinale absorptie van calcium. Enkele onderzoeken suggereren een verhoogd risico op botfracturen bij gebruik van PPI's, vooral bij langdurig gebruik (een jaar of langer) en/of in hoge doseringen. Het op observationeel onderzoek gebaseerde bewijs voor PPI's als fractuur-inducerende middelen is echter zeer laag.

Infecties

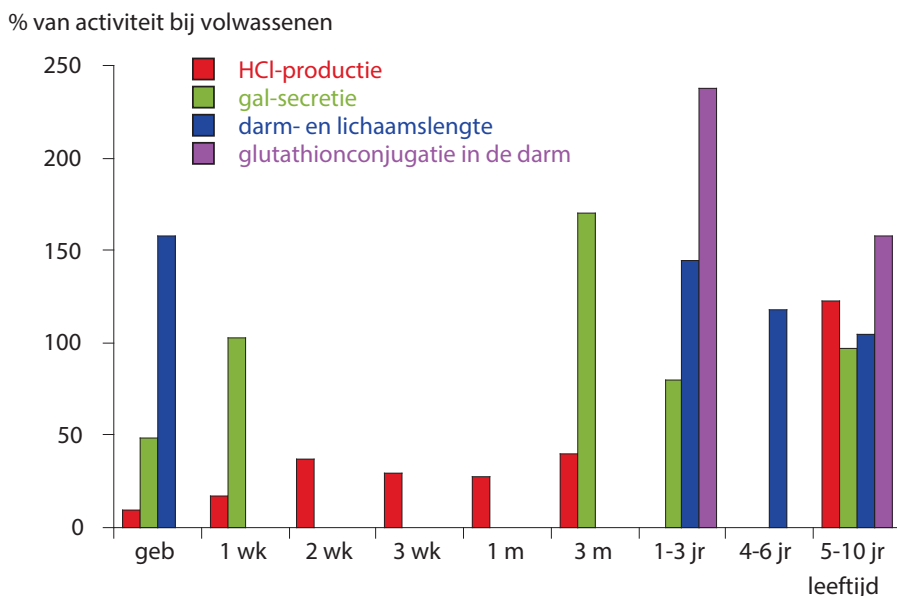
Maagzuur met een lage pH (ca. 2) wordt noodzakelijk geacht om in voldoende mate de ingeslikte microben te doden. Echter, PPI's zorgen langdurig voor een pH-waarde boven 4, waardoor dus mogelijk de effectiviteit van deze barrière afneemt.

Het risico op gastro-intestinale infecties met *Clostridium difficile* onder PPI-gebruikers wordt ongeveer 2x zo hoog verondersteld dan onder niet-gebruikers. Daarnaast lijkt de effectiviteit van de behandeling van *Clostridium difficile* met oraal metronidazol gehalveerd te zijn (Cadle *et al*, 2007; Choudhry *et al*, 2008; Dalton *et al*, 2009; Dial *et al*, 2004).

Over het ontstaan van pulmonale infecties ten gevolge van PPI's is de literatuur niet eenduidig. Een grote Nederlandse nested case-control studie met 364.683 individuen liet een RR (relatief risico) zien van ongeveer 4 voor het optreden van *community acquired* pneumonie bij gebruikers van PPI's versus niet-gebruikers (Laheij *et al*, 2004). Er zijn verschillende hypothesen over het mechanisme hierachter. Een plausibele hypothese is dat door de verhoging van de pH-waarde van de maag het maagsap geïnfecteerd kan raken. Door aspiratie en/of reflux kunnen de slokdarm en farynx geïnfecteerd worden wat uiteindelijk kan leiden tot een pneumonie, voornamelijk met grampositieve micro-organismen. Hierbij wordt een dosis-effectrelatie verondersteld.

Opname bij kinderen

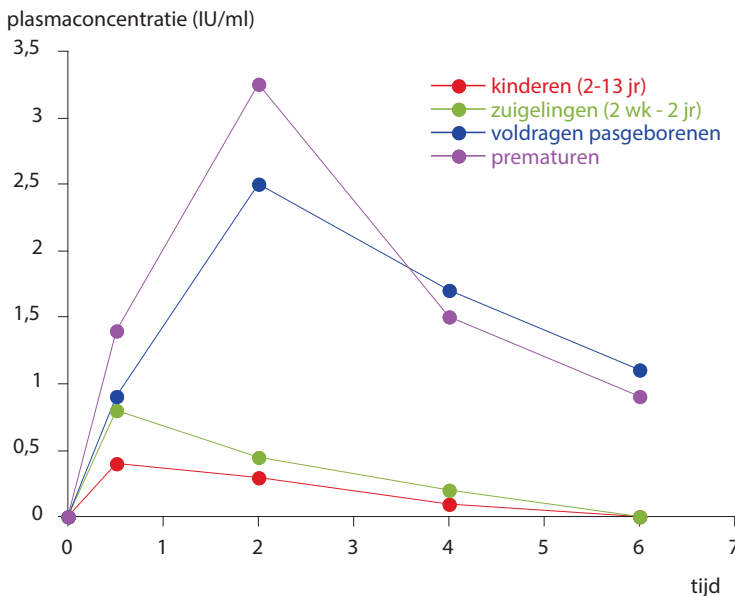
Kinderen produceren op het moment van de geboorte nog nauwelijks zoutzuur. Deze productie neemt de eerste paar levensmaanden geleidelijk toe tot na 3 maanden de zoutzuurproductie ongeveer 50% is van de waarde bij volwassenen. In de jaren hierop neemt de productie langzaam verder toe en op de leeftijd van 5-10 jaar is deze zelfs tijdelijk hoger dan de volwassen waarde (figuur 3).



Figuur 3. Veranderingen met de leeftijd van enkele factoren in de tractus digestivus die een relatie hebben met de absorptie van geneesmiddelen tijdens de ontwikkeling van een kind (naar: Kearns et al, 2003).

Daarnaast zijn er allerlei factoren die die een rol spelen bij absorptie (denk ook aan leverrijping en first-pass metabolisme) die een ander ontwikkelingsproces laten zien, bijvoorbeeld galzuursecretie. Daarnaast hebben jonge kinderen een relatief groot darmoppervlak ten opzichte van hun lengte en is de darmmotiliteit van jonge kinderen trager. Onderzoek laat zien dat orale absorptie een multifactorieel proces is en dat deze bij kinderen vaak onvoorspelbaar is vanwege de onrijpheid van de betrokken systemen, die tijdens de ontwikkeling van een kind een verschillend rijpingsproces hebben (Kearns *et al*, 2003).

Illustratief voor de veranderingen in opnamecapaciteit bij kinderen, is een studie naar de opname van oraal benzylpenicilline in verschillende leeftijdsgroepen. Na orale toediening van een gelijke dosis (in mg/kg) hadden kinderen in de leeftijdsgroep van 2-13 jaar een 6x zo lage maximale plasmaspiegel als premature neonaten en lag bij hen de t_{max} bijna 2 uur vroeger (figuur 4). De reden hiervoor was dat prematuren een hogere pH in de maag hebben door een lagere zoutzuurproductie. Hierdoor ontleedt benzylpenicilline minder snel in de maag (het is zuurlaabel) en wordt dus meer geabsorbeerd. De t_{max} lag bij prematuren later, omdat zij een lagere darmmotiliteit hebben en benzylpenicilline met name in het duodenum en jejunum wordt geabsorbeerd (Huang en High, 1995).



Figuur 4. Plasmaconcentratie in verschillende leeftijdsgroepen na een orale dosis van 10.000 eenheden (IU) benzylpenicilline per pond (lbs) lichaamsgewicht (naar: Huang en High, 1953).

Conclusie

Dyspeptische aandoeningen kunnen op verschillende wijzen worden behandeld met geneesmiddelen, waaronder antacida, mucosaprotectiva, H₂-antagonisten en PPI's. Doordat deze geneesmiddelgroepen, behalve de mucosaprotectiva, de zuurgraad van het maagsap beïnvloeden, kan dit fysisch-chemisch gevolgen hebben niet alleen voor de absorptie van andere geneesmiddelen, maar ook voor de absorptie van micronutriënten en vitamines. Daarnaast is een verlaagde zuurgraad van het maagsap geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale en pulmonale infecties. Doordat de maagzuurproductie van een kind zich tijdens de groei langzaam ontwikkelt, kunnen geneesmiddelen in kinderen een wisselend absorptiepatroon laten zien bij toenemende leeftijd.

Referenties

- Atanassoff PG, Brull SJ, Weiss BM, Landefeld K, Alon E, Rohling R.** The time course of gastric pH changes induced by omeprazole and ranitidine: a 24-hour dose-response study. *Anesth Analg* 1995; 80: 975-979.
- Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM.** Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 2359-2363.
- Choudhry M, Soran H, Ziglam H.** Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *Q J Med* 2008; 101: 445-448.
- Dalton B, Lye-Maccannall T, Henderson E, Maccannell D, Louie T.** Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 626-634.
- Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D.** Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171: 33-38.
- Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP.** Informatorium Medicamentorum 2016, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. ISBN: 978-90-821505-5-1
- Huang NN en High RH.** Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups. *J Pediatr* 1995; 42: 657-658.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE.** Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-1167.

Kheiolomoom A, Kazemi-Vaysarib A, Ardjmand M, Baradar-Khoshfetrata A. The combined effect of pH and temperature on penicillin G decomposition and its stability modeling. *Process Biochemistry* 1999; 35: 205-211.

Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955–1960.

McEvoy GK. American Hospital Formulary Service- Drug Information 2004. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2004: 2758.

Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2:132-139.

Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009; 59: 135-153.

Shin JM en Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35.

Van Leeuwen RW, Peric R, Hussaarts KG, Kienhuis E, IJzerman NS, de Bruijn P, van der Leest C, Codrington H, Kloover JS, van der Holt B, Aerts JG, van Gelder T, Mathijssen RH. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1309-1314.

DRS JP YSKA



Jan Peter Yska (1959) studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 1983 slaagde hij voor het doctoraal examen met als bijvak farmacotherapie. In 1983 en 1984 werkte en studeerde hij aan het College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, Ky, Verenigde Staten. In 1985 behaalde hij het apothekersexamen. Van 1985 tot 1987 was hij werkzaam bij Pharma Bio-Research in Assen. Daarna werkte hij tot eind 1999 als apotheker in

het Streekziekenhuis en Verpleeghuis Zevenaar. Tussen 1996 en 1998 volgde hij in Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, de opleiding tot ziekenhuisapotheker.

Sinds eind 1999 is Jan Peter Yska werkzaam bij de Afdeling Klinische Farmacie & Klinische Farmacologie van het Medisch Centrum Leeuwarden. Zijn aandachtsgebieden zijn het Klinisch Farmaceutisch Laboratorium, kwaliteit, validatie, medische gassen, radiofarmacie en waterbehandeling dialyse.

Naast zijn werkzaamheden houdt hij zich bezig met promotieonderzoek op het gebied van bariatrische chirurgie en het gebruik van geneesmiddelen (promotoren: prof. dr EN van Roon en prof. dr B Wilffert).

JP Yska

Inleiding

Overgewicht is wereldwijd een groot probleem. Behalve in delen van zuidelijk Afrika en Zuid-Azië hebben overal meer mensen over- dan ondergewicht. Als maat voor het gewicht in verhouding tot de lichaamslengte wordt de *body mass index* (BMI) gebruikt. De BMI wordt berekend door het gewicht (in kilogram) te delen door het kwadraat van de lengte (in meters). De classificatie van de BMI is weergegeven in tabel 1. In 2014 had 43.8% van de Nederlanders overgewicht dan wel obesitas (gegevens Centraal Bureau voor de Statistiek), mannen meer dan vrouwen (46.1 versus 41.1%). Bij ruim 12% is sprake van obesitas en circa 1.5% van de bevolking heeft morbide obesitas (BMI ≥ 40 kg/m²). Obesitas is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, hypertensie, diabetes mellitus type 2, slaapapneu, chronische gewrichtsklachten, bepaalde vormen van kanker, fertiliteitsproblemen bij vrouwen, en mortaliteit.

categorie	BMI (kg/m ²)
ondergewicht	< 18.5
normaal gewicht	18.5-25
overgewicht	25-30
matige obesitas	30-35
ernstige obesitas	35-40
morbide obesitas	≥ 40

Tabel 1. Classificatie van de BMI volgens de WHO.

De behandeling van obesitas bestaat uit een combinatie van leefstijlinterventies: het verminderen van de energie-inname door een individueel samengesteld dieet, het verhogen van de lichamelijke activiteit, en psychologische interventies ter ondersteuning van gedragsverandering. Het succes van deze behandeling om ook op lange termijn gewichtsverlies te behouden, is echter beperkt. Voor medicamenteuze therapie ter ondersteuning van leefstijlinterventies is eigenlijk geen plaats. Resultaten op lange termijn ontbreken en bovendien is bij producten zoals orlistat, naltrexon/bupropion en liraglutide, de balans van veiligheid en bijwerkingen niet positief (Geneesmiddelenbulletin, 2015).

Alleen bariatrische chirurgie is een effectieve methode om substantieel gewicht te verliezen, met ook op de lange termijn een blijvend resultaat. Vijf jaar na operatie is de BMI met 12 tot 17 kg/m² gedaald (Chang *et al*, 2014). Patiënten met morbide obesitas (BMI ≥ 40 kg/m²) of met een BMI ≥ 35 kg/m² en obesitas gerelateerde

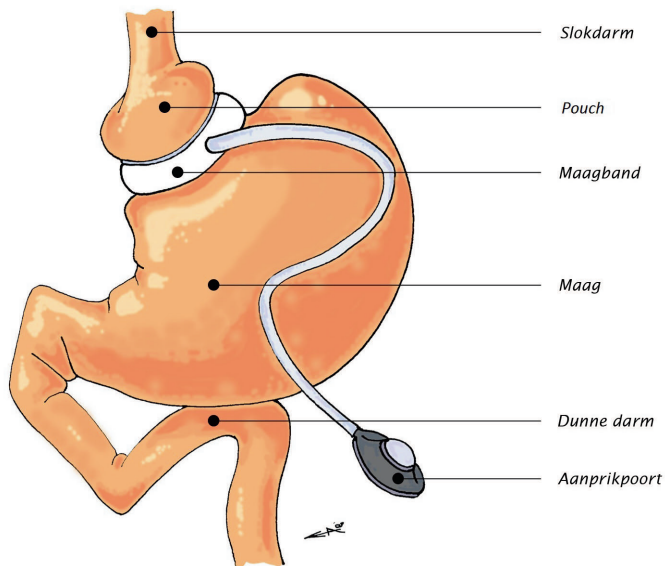
comorbiditeiten, zoals hypertensie en diabetes mellitus type 2, komen in aanmerking voor een bariatrische operatie. De levensverwachting en de kwaliteit van leven nemen toe en comorbiditeiten verbeteren (Schigt *et al*, 2013). Aanzienlijk meer vrouwen dan mannen laten zich opereren. In Nederland worden per jaar momenteel meer dan 10.000 bariatrische ingrepen uitgevoerd. Tegenwoordig worden de ingrepen bijna uitsluitend laparoscopisch uitgevoerd.

Bariatrische operaties

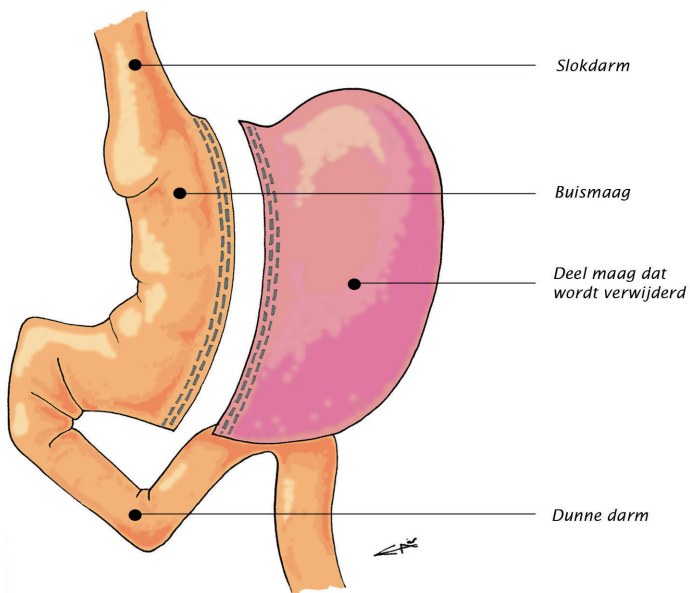
De verschillende typen bariatrische operaties zijn gebaseerd op twee principes: restrictie en malabsorptie. Bij restrictie wordt de maaginhoud verkleind of de maagpassage vernauwd. De inname van voedsel wordt verminderd door een kleinere maagcapaciteit met een sneller optredend gevoel van verzadiging. Bij malabsorptie wordt de opname van voedingsstoffen verminderd door het omzeilen van een deel van de dunne darm.

De drie belangrijkste bariatrische operaties zijn:

- de verstelbare maagband (zie figuur 1)
Bij deze restrictieve operatie wordt een verstelbare siliconen ring om het bovenste deel van de maag geplaatst. Door te variëren met de hoeveelheid fysiologisch zout in de ring is de toegang tot de maag te reguleren. De operatie is reversibel, maar wordt tegenwoordig weinig meer uitgevoerd. Op langere termijn zijn de resultaten teleurstellend: het gewichtsverlies is onvoldoende en er kunnen complicaties optreden. Veel patiënten laten daarom hun maagband omzetten naar een gastric bypass;
- de gastric sleeve (zie figuur 2)
Bij de sleeve-operatie wordt een groot gedeelte van de maag verwijderd, terwijl de rest van het maagdarmkanaal intact blijft. De ingreep is restrictief. Het volume van de maag wordt verkleind tot zo'n 100-150 ml. De overgebleven maag wordt ook wel 'buismaag' genoemd. Bij patiënten met een extreme vorm van morbide obesitas kan deze operatie later worden gevolgd door een gastric bypass;

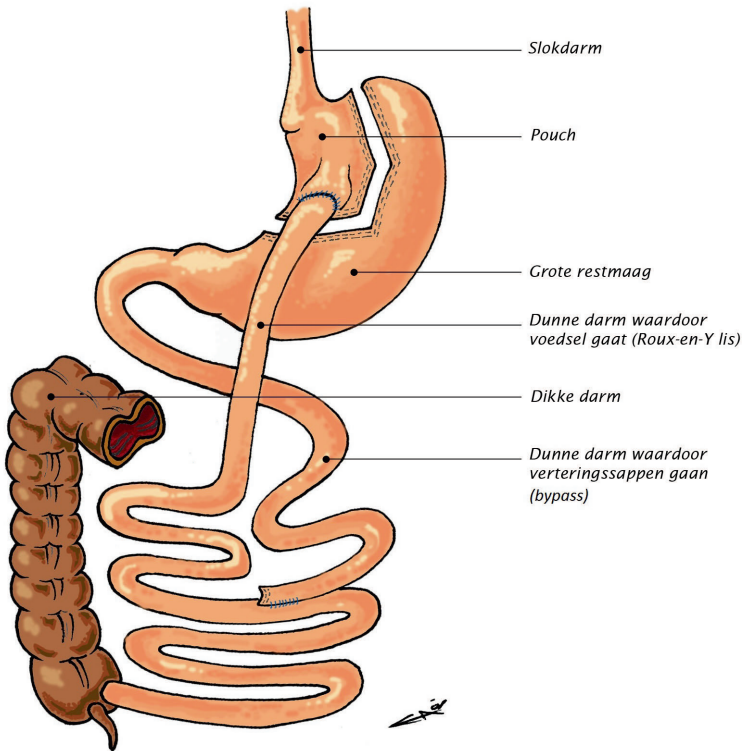


Figuur 1. Verstelbare maagband (Aarts, 2014; met toestemming overgenomen).



Figuur 2. Gastric sleeve (Aarts, 2014; met toestemming overgenomen).

- de Roux-en-Y gastric bypass (RYGB (zie figuur 3))
Deze restrictieve-malabsorptieve operatie wordt in Nederland het meest uitgevoerd. Bij deze ingreep wordt de maag verkleind tot een reservoir van 30-60 ml (*pouch*). Deze pouch wordt aangesloten op de dunne darm. De bypass van de restmaag, het duodenum en een deel van het jejunum wordt distaal aangesloten op de dunne darm. De verteringssappen van maag, pancreas en gal komen daardoor pas later in het jejunum bij het voedsel.



Figuur 3. Roux-en-Y gastric bypass (Aarts, 2014; met toestemming overgenomen).

Complicaties van chirurgie

De mortaliteit na een bariatrische operatie is laag. De 30-dagen mortaliteit van een laparoscopisch uitgevoerde ingreep is 0.07% (Schigt *et al*, 2013). Als gevolg van een gastric bypassoperatie kunnen naadlekkages en bloedingen als complicatie optreden. Na de operatie dienen patiënten profylactisch een protonpompremmer te krijgen, om ulcera bij de anastomose (de nieuwe verbinding in het maag-darmkanaal) te voorkomen. De duur van de profylaxe kan per centrum verschillen, maar is doorgaans

3 maanden tot een jaar. Na een RYGB kunnen veel patiënten bij of na het eten last krijgen van hartkloppingen, duizeligheid en sufheid. Dit zijn klachten van het zogenaamde *dumpingsyndroom*.

Bij het vroege dumpingsyndroom is er sprake van een snelle maagontleding. Voedsel komt snel in het jejunum terecht, onttrekt daar vocht aan de omliggende bloedvaten (osmolare reactie) en geeft vervolgens door tussenkomst van allerlei vasoactieve stoffen een vasovagale reactie. Het late dumpingsyndroom treedt 1-3 uur na de maaltijd op met klachten als hypoglykemie, zich slap voelen, zweten en duizeligheid. Een hoge opname van koolhydraten vanuit het maagdarmkanaal leidt tot overmatige afgifte van insuline. Nesidioblastose (vorming van extra eilandjes van Langerhans in de pancreas) kan hierbij een rol spelen. Dumpingklachten kunnen worden voorkomen door verspreid over de dag frequent kleine maaltijden zonder drinken te nuttigen.

Deficiënties na chirurgie

Mensen met overgewicht hebben door hun eetpatroon en leefstijl vaak al een tekort aan bepaalde micronutriënten. Na een bariatrische operatie, vooral na een ingreep met een malabsorptieve component, is er een risico op het ontstaan van deficiënties, met name van vitamine A, B₁, B₁₂, D, en van foliumzuur, ijzer en calcium. De aard en de grootte van de deficiënties hangen vooral af van procedurespecifieke veranderingen van de vertering en absorptie. Andere factoren die bijdragen aan deficiënties zijn: tekorten die al voor de operatie bestonden, aanhoudende postoperatieve misselijkheid en overgeven, een veranderd eetpatroon, intolerantie voor bepaalde voedingsproducten, het niet houden aan voedingsadviezen en het niet volgens voorschrift gebruiken van voedingssupplementen.

Na een bariatrische operatie dienen patiënten levenslang voedingssupplementen in te nemen. Er bestaan multivitaminereparaten met een samenstelling die specifiek is afgestemd op een bepaald type bariatrische operatie. Patiënten kunnen deze via internet bestellen. Na een restrictieve operatie worden preparaten aangeraden met 100% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH). Na een malabsorptieve of restrictieve-malabsorptieve ingreep wordt vanwege verminderde absorptie een inname van 200% van de ADH aanbevolen (Miller en Smith, 2006; Stein *et al.*, 2014).

Vitamine B₁₂

De absorptie van vitamine B₁₂ uit dierlijke producten zoals vlees, zuivel en eieren, is afhankelijk van de aanwezigheid van intrinsic factor. Deze wordt geproduceerd door de pariëtale cellen in de maag. Daarnaast is zuur nodig om vitamine B₁₂ vrij te maken

uit eiwitten in de maag. Door de anatomische veranderingen in het maagdarmkanaal na gastric bypass chirurgie ontstaat gemakkelijk een tekort aan vitamine B₁₂. Maandelijkse injecties van vitamine B₁₂ of dagelijkse orale inname van 1000 µg als voedingssupplement kan een tekort voorkomen.

IJzer

IJzer komt in de voeding voor als Fe²⁺ (heem-ijzer) in vlees en als Fe³⁺ (non-heem) in graanproducten en groenten. Het wordt als Fe²⁺ opgenomen in het duodenum en proximale jejunum. Non-heem ijzer dient in een zure omgeving eerst te worden gereduceerd tot Fe²⁺, voordat het kan worden geabsorbeerd. Bij operaties waarbij het duodenum wordt omzeild, is er een groot risico op ijzertekort. Voor de suppletie van ijzer wordt aanbevolen om ascorbinezuur (vitamine C) bij te geven om de maaginhoud aan te zuren en absorptie te bevorderen. Toepassing van ijzer in de vorm van een tablet met gereguleerde afgifte is niet zinvol. Bij een ernstige ijzergebreksanemie kan een intraveneus ijzerpreparaat worden toegediend.

Calcium

Bij een tekort aan vitamine D en na gastric bypassoperaties kan gemakkelijk een calciumdeficiëntie ontstaan. Amerikaanse richtlijnen geven aan om calcium in de vorm van calciumcitraat te suppleren. Het in water onoplosbare calciumcarbonaat heeft een zuur milieu nodig om goed op te lossen, calciumcitraat niet. De absorptie van calcium is het meest effectief bij inname tussen de maaltijden in, omdat voedsel vaak verbindingen bevat die de absorptie van calcium kunnen verminderen. Bij inname van calciumcarbonaat gedurende de maaltijd is er doorgaans echter voldoende absorptie van calcium. Om ook een tekort van vitamine D te voorkomen, verdient een combinatiepreparaat van calciumcarbonaat met colecalciferol de voorkeur. Calcium dient niet gelijktijdig met ijzer of ijzerbevattende supplementen te worden ingenomen.

Het volgens de voorschriften trouw innemen van al deze middelen is een groot probleem. Het motiveren van patiënten om voedingssupplementen en mineralen te blijven gebruiken is daarom belangrijk. Om deficiënties vroegtijdig te signaleren is een goede en langdurige follow-up door de huisarts en binnen de tweede lijn noodzakelijk.

Geneesmiddelgebruik na een bariatrische operatie

Patiënten die een bariatrische operatie ondergaan, gebruiken diverse geneesmiddelen vanwege comorbiditeiten zoals cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus type 2, slaapapneu en artrose. Door de operatie vindt vooral in het eerste jaar het grootste gewichtsverlies plaats. Veel comorbiditeiten verdwijnen of verbeteren. Het gebruik van geneesmiddelen verandert daardoor.

Na een bariatrische operatie kan het gebruik van een geneesmiddel worden gecontinueerd of gestaakt, en de dosering of de toedieningsvorm kan worden aangepast vanwege bijwerkingen, of voor een optimaal therapeutisch effect. Door het gewichtsverlies en door de veranderingen in het maag-darmkanaal kan een bariatrische operatie, afhankelijk van het type ingreep, mogelijk de farmacokinetische eigenschappen van een geneesmiddel beïnvloeden. In tabel 2 is een overzicht opgenomen van de veranderingen die in theorie na een gastric sleeve of RYGB de farmacokinetiek van een geneesmiddel kunnen beïnvloeden. Voor absorptie van een geneesmiddel zijn de formulering, de pKa, hydrofiliëit/lipofiliëit, en intestinale transportmechanismen van belang. De desintegratie en dissolutie, de mucosale blootstelling, en de absorptie van een geneesmiddel vanuit de darmen kunnen na de operatie zijn gewijzigd. Bij bypassprocedures kan echter op lange termijn ‘intestinale adaptatie’ optreden. Het verlies aan absorptiecapaciteit wordt gecompenseerd door mucosale hypertrofie in het nog intacte deel van de dunne darm. De opname van voedsel wordt daardoor efficiënter. Mogelijk heeft dit ook gevolg voor de absorptie van geneesmiddelen (Padwal *et al*, 2010).

verandering	gastric sleeve	RYGB
kleiner distributievolume	✓	✓
verhoogde pH in de maag	✓	✓
verminderde menging in de maag	✓	✓
verminderde blootstelling aan maagenzymen	✓	✓
maaglediging	versneld	vertraagd
kleiner oppervlak voor absorptie		✓
minder blootstelling aan galzouten en gewijzigde enterohepatische kringloop		✓
verminderde functie transporters in de darmwand		✓
verkorte intestinale doorlooptijd		✓

Tabel 2. Fysiologische veranderingen na een gastric sleeve of RYGB die mogelijk de farmacokinetiek van een geneesmiddel kunnen beïnvloeden (Padwal et al, 2010; Smith et al, 2011).

Alles overziend zijn er diverse factoren die de werking en het gebruik van geneesmiddelen na een bariatrische operatie kunnen beïnvloeden. In de literatuur is tot nu toe weinig bekend over het effect van bariatrische chirurgie op het gebruik en de farmacokinetiek van geneesmiddelen. De informatie is beperkt tot case reports en enkele kleine farmacokinetische studies (Padwal *et al*, 2010; De Smet *et al*, 2013; Yska *et al*, 2013). In een observationele studie waarbij gebruik werd gemaakt van uitgiftegegevens van apotheken werd aangetoond, dat 12 maanden na een bariatrische operatie het gebruik van antidiabetica, geneesmiddelen werkend op het cardiovasculair systeem, geneesmiddelen werkend op het bewegingsapparaat en geneesmiddelen werkend op het ademhalingssysteem, significant was gedaald in vergelijking met voor de operatie. Na een restrictieve operatie was de daling in gebruik echter minder groot. Het gebruik van orale antidiabetica, bètablokkers en cholesterolverlagers liet 12 maanden na de operatie een daling in dosisintensiteit zien. Geen verschillen in gebruik werden gezien voor schildkliermiddelen en antidepressiva (Yska *et al*, 2016a).

Diabetes mellitus type 2

Meer dan 20% van de patiënten met morbide obesitas heeft diabetes mellitus type 2. Na de operatie daalt het gebruik van orale antidiabetica en insuline. De medicatie kan worden gestaakt, of de dosering kan worden verlaagd. Bariatrische chirurgie voorkomt en behandelt diabetes mellitus type 2. Bij meer dan 50% van de patiënten met diabetes type 2 die een bariatrische ingreep hebben ondergaan, is sprake van remissie. De sleeve en gastric bypassoperatie zijn daarbij effectiever dan de maagbandoperatie (Yska *et al*, 2015). Voor het vaststellen van remissie van diabetes na een bariatrische operatie is het staken van het gebruik van orale antidiabetica en insuline een voorwaarde. Daarnaast dienen parameters voor de glucoseregulatie te zijn genormaliseerd, zoals een $HbA_{1c} < 6\%$. Voordat na een operatie de maximale gewichtsreductie is bereikt, treedt al verbetering van de diabetes in. Allerlei hormonen spelen daarbij een rol. Bariatrische chirurgie wordt daarom ook wel metabole chirurgie genoemd. Voor ernstig obese patiënten met diabetes mellitus type 2 is een bariatrische operatie een mogelijke behandeloptie.

Metformine

Voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 is metformine het middel van eerste keus. Metformine wordt vooral in het duodenum geabsorbeerd, waarbij deels transporters in de darmwand een rol spelen. Na RYGB zou een verminderde absorptie van metformine kunnen worden verwacht. Padwal *et al* toonden echter aan, dat de

absorptie en biologische beschikbaarheid van metformine na RYGB juist zijn verhoogd. De vertraagde maaglediging zou mogelijk zorgen voor minder snelle verzadiging van transporters met daardoor een hogere biologische beschikbaarheid (Padwal *et al*, 2011).

NSAID's en bisfosfonaten

NSAID's zijn zwakke zuren met een pKa van 3-5. Onder normale omstandigheden is de pH in de maag ongeveer 1. Een NSAID is daar in ongeïoniseerde vorm aanwezig, totdat het geneesmiddel de dunne darm bereikt. In patiënten die een RYGB hebben ondergaan, is de pH in de pouch 5-6. Bij deze pH is meer NSAID geïoniseerd (indien de pKa gelijk is aan de pH is 50% van het geneesmiddel in geïoniseerde vorm aanwezig). De pH-verandering verhoogt de oplosbaarheid van een NSAID. Meer NSAID is daardoor beschikbaar voor passieve absorptie.

NSAID's geven een verhoogd risico op het ontstaan van ulceraties bij de anastomose. Na een bariatrische operatie dient het gebruik van NSAID's dan ook te worden vermeden. Is er toch een harde indicatie voor het gebruik van een NSAID, dan dient ook een protonpompremmer te worden voorgeschreven. Het, naast de gebruikelijke zorg, per brief informeren van de patiënt en diens huisarts over de risico's van het gebruik van NSAID's en over het gelijktijdig gebruiken van een protonpompremmer indien een NSAID onvermijdelijk is, is geen effectieve manier gebleken om het NSAID-gebruik na een bariatrische operatie te verlagen (Yska *et al*, 2016b). Voor de (openbaar) apotheker ligt er een uitdaging voor medicatiebewaking op het gebruik van NSAID's na een bariatrische operatie en voor het informeren van de patiënt over de risico's van het gebruik van een OTC-NSAID.

Voor pijnstilling is paracetamol een goede optie. Het is een zeer zwak zuur met een pKa van 9.5. Een verandering van de zuurgraad in de pouch naar 5-6 zal de ionisatie, en daarmee de oplosbaarheid van het middel niet beïnvloeden. Paracetamol wordt in het jejunum geabsorbeerd. Dit deel van de darm blijft intact na een RYGB. Er is geen verschil in biologische beschikbaarheid voor of na een bariatrische operatie (De Smet *et al*, 2013). Bij onvoldoende effect van paracetamol kan ook tramadol, met een pKa van 9.4, als analgeticum worden overwogen (Smith *et al*, 2011).

Bij gebruik na een bariatrische operatie kunnen bisfosfonaten bij orale toediening anastomotische ulcera veroorzaken. Ook is de absorptie mogelijk niet adequaat. Het advies is daarom om orale bisfosfonaten te vermijden. Eventueel kan een bisfosfonaat intraveneus worden toegepast.

Orale anticonceptiva

Een oraal anticonceptivum is na restrictieve-malabsorptieve bariatrische chirurgie mogelijk niet betrouwbaar. Door malabsorptie kan de biologische beschikbaarheid verlaagd zijn. Ook diarree en overgeven kunnen verminderde absorptie veroorzaken. Er wordt daarom aangeraden om over te stappen op een niet-oraal anticonceptivum (Yska *et al*, 2013).

Orale toedieningsvormen

Na een bariatrische operatie hebben patiënten soms moeite met het slikken van grote tabletten en capsules. Overweeg omzetting naar een vloeibare toedieningsvorm of adviseer malen (indien mogelijk). Let op, dat een drank geen suikers bevat, omdat dit de kans op het dumpingsyndroom kan vergroten (zie eerder).

Geneesmiddelen met gereguleerde afgifte

Na restrictieve-malabsorptieve ingrepen, zoals RYGB, wordt in de Verenigde Staten aangeraden om een oraal preparaat met gereguleerde afgifte te vervangen door een formulering met directe afgifte (Miller en Smith, 2006). Deze aanbeveling is echter niet *evidence-based*. Er is weinig literatuur beschikbaar over de invloed van een restrictieve-malabsorptieve ingreep, zoals RYGB, op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Van metoprolol zijn wel gegevens beschikbaar. Metoprolol is een veel gebruikt geneesmiddel zowel voor als na een bariatrische operatie, waarbij het zowel in de vorm van een tablet met directe afgifte, als in de vorm van een tablet met gereguleerde afgifte wordt toegepast. In een exploratief farmacokinetisch onderzoek is bij vrouwelijke patiënten aangetoond, dat RYGB de biologische beschikbaarheid van metoprolol na inname van een tablet met directe afgifte kan beïnvloeden. Na RYGB is het te overwegen de dosering van een metoprololtablet met directe afgifte aan te passen op geleide van het klinisch effect. RYGB vermindert de biologische beschikbaarheid van metoprolol na inname van een tablet met gereguleerde afgifte. Na RYGB is aan te raden de dosering van metoprolol in een tablet met gereguleerde afgifte te verhogen op basis van het klinisch effect, of over te stappen op een tablet met directe afgifte (Yska *et al*, 2016c).

Conclusie

Het aantal patiënten dat een bariatrische operatie heeft ondergaan, neemt snel toe. Voor het verlenen van een optimale farmaceutische zorg is het belangrijk om deze patiënten te kennen en om te weten welk type operatie de patiënt heeft ondergaan.

Patiënten dienen levenslang vitaminen en mineralen te slikken. Vooral restrictieve-malabsorptieve ingrepen kunnen bij patiënten mogelijk de farmacokinetiek van een geneesmiddel beïnvloeden. Monitor bij deze patiënten de effectiviteit en bijwerkingen van een geneesmiddel en pas zo nodig dosering en preparaat aan. Overweeg bij preparaten met gereguleerde afgifte eventueel omzetting naar een preparaat met directe afgifte. Patiënten dienen na een bariatrische operatie alleen op strikte indicatie een NSAID te gebruiken en dan altijd in combinatie een protonpompremmer.

Referenties

- Aarts EO.** Results and complications of bariatric surgery. Proefschrift. Radboud Universiteit Nijmegen; Nijmegen, 2014.
- Chang SH, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA.** The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014; 149: 275-87.
- Geneesmiddelenbulletin.** De medicamenteuze behandeling van overgewicht. *Gebu* 2015; 49: 111-8.
- Miller AD, Smith KM.** Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1852-7.
- Padwal R, Brocks D, Sharma AM.** A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev* 2010; 11: 41-50.
- Padwal R, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, Brocks DR.** Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care* 2011; 34: 1295-1300.
- Schigt A, Gerdes VEA, Cense HA, Berends FJ, van Dielen FMH, Janssen I, van der Laar A, van Wagenveld BA, Romijn JA, Serlie MJ.** Bariatric surgery is an effective treatment for morbid obesity. *Neth J Med* 2013; 71: 4-9.
- De Smet J, van Bocxlaer J, Boussey K.** The influence of bypass procedures and other anatomical changes in the gastrointestinal tract on the oral bioavailability of drugs. *J Clin Pharm* 2013; 53: 361-76
- Smith A, Henriksen B, Cohen A.** Pharmacokinetic considerations in Roux-en Y gastric bypass patients. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2241-7.
- Stein J, Stier C, Raab H, Weiner R.** Review article: the nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 582-609.
- Yska JP, van der Linde S, Tapper VV, Apers JA, Emous M, Totté ERE, Wilffert B, van Roon EN.** Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. *Obes Surg* 2013; 23: 819-25.

Yska JP, van Roon EN, de Boer A, Leufkens HGM, Wilffert B, de Heide LJM, de Vries F, Lalmohamed A. Remission of type 2 diabetes mellitus in patients after different types of bariatric surgery: a population-based cohort study in the United Kingdom. *JAMA Surg* 2015; 150: 1126-33.

Yska JP, van der Meer DH, Dreijer AR, Eilander W, Apers JA, Emous M, Totté ERE, Wilffert B, van Roon EN. Influence of bariatric surgery on the use of medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016a; 72: 203-9.

Yska JP, Gertsen S, Flapper G, Emous M, Wilffert B, van Roon EN. NSAID use after bariatric surgery: a randomized controlled intervention study. *Obes Surg* 2016b doi: 10.1007/s11695-016-2218-9.

Yska JP, Wanders J, Odigie B, Apers JA, Emous M, Totté ERE, Boerma EC, Ubels FL, Woerdenbag HJ, Frijlink HW, Wilffert B, van Roon EN. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the bioavailability of metoprolol from immediate and controlled-release tablets: a single oral dose study before and after surgery. 2016c, submitted.

DRS N JESSURUN



Naomi Jessurun (1973) studeerde Farmacie aan de Universiteit Utrecht en studeerde in 1998 af. In 2000 startte zij met haar opleiding tot ziekenhuisapotheker in het Meander Medisch Centrum welke zij eind 2003 afrondde. In 2004 begon zij als ziekenhuisapotheker in het Academisch Ziekenhuis Paramaribo waar zij het Pharmacovigilance Centre voor Suriname startte en contactpersoon was voor de World Health Organization en de Pan American Health Organization voor farmacovigilantie in het Caribische gebied. In 2011 keerde zij terug naar Nederland waar zij bij het Bijwerkingencentrum Lareb begon als wetenschappelijk beoordelaar. In 2014 startte zij met de opleiding tot klinisch farmacoloog in het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Deze opleiding is inmiddels afgerond en het wetenschappelijk deel wordt voortgezet in een promotieonderzoek bij de Rijksuniversiteit Groningen aan de faculteit Farmacie, Farmacotherapie en Farmaceutische zorg.

COMPLICATIES BIJ CHRONISCH GEBRUIK VAN PROTONPOMPREMERS

N Jessurun

Inleiding

De eerste protonpompremmer (PPI) – omeprazol – werd in 1988 toegelaten op de markt, later gevolgd door lansoprazol (1992), pantoprazol (1995), rabeprazol (1997) en esomeprazol (2000). De PPI's behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen in Nederland met in 2014 circa twee miljoen gebruikers [1]. PPI's worden gebruikt bij bijvoorbeeld gastro-oesofageale reflux, ulcus duodeni en het Zollinger-Ellisonsyndroom. Ze remmen irreversibel het enzym H^+/K^+ -ATP-ase, de zogenaamde *protonpomp*, in de pariëtale cel in de maag. Dit enzym wisselt K^+ uit tegen H^+ en transporteert het laatste ion naar het maaglumen [2]. De superioriteit van PPI's boven H_2 -antagonisten zoals ranitidine is algemeen geaccepteerd. Afhankelijk van de indicatie worden PPI's kortstondig of langdurig gebruikt. Kortdurend gebruik is niet geassocieerd met hevige onverwachte bijwerkingen. De bijwerkingen van PPI's zijn dan vaak mild. Bij 1-5% van de gebruikers komen hoofdpijn en gastro-intestinale klachten voor zoals buikpijn, diarree en misselijkheid of braken [3]. Doordat PPI's de pH van de maag van 1.4 tot wel 8.5 verhogen, beïnvloeden ze hiermee de biologische beschikbaarheid van essentiële micronutriënten [4]. Daarnaast kunnen ze de kans op het optreden van gastro-intestinale infecties verhogen [3-6].

Vitamine- en mineraaldeficiënties

Vitamine B_{12}

Vitamine B_{12} (cobalamine) is een essentiële wateroplosbare vitamine, uitsluitend aanwezig in dierlijke producten zoals vlees, melkproducten, vis en eieren. De belangrijkste werking van deze vitamine is het voorkomen van degeneratieve veranderingen in de myelineschede van het centrale zenuwstelsel. Vitamine B_{12} is gebonden aan eiwit, voor splitsing is het enzym pepsine nodig. Vrij vitamine B_{12} bindt aan een intrinsieke factor die wordt afgegeven door de pariëtale cellen van de maag, om vervolgens te worden geabsorbeerd in het distale deel van het ileum. Voor zowel splitsing als secretie van de intrinsieke factor is een lage pH van het maagzuur nodig. Is die hoger dan wordt minder vitamine B_{12} gesplitst van het eiwit en wordt deze verbinding verbroken. Ongesplitst vitamine B_{12} kan niet gebonden worden aan R-proteïne die de vitamine beschermt tegen afbraak door pancreasenzymen [7]. Verder lijkt bij langdurig gebruik van PPI's minder intrinsieke factor beschikbaar voor binding van cobalamine voor absorptie. Mogelijk treedt bij chronische maagzuurremming ook overgroei van bacteriën op in delen van de dunne darm, waardoor de vitamine B_{12} -

absorptie vermindert [3,5]. Een tekort aan deze vitamines kan leiden tot macrocytaire anemie, perifere neuropathie en/of geheugenproblematiek waarbij de neurologische aandoeningen wat later optreden dan de anemie. Juist bij patiënten met een verhoogd risico op cobalamindeficiëntie, zoals ouderen, is het zinvol bij atypische klachten langdurig PPI-gebruik mee te nemen in de differentiaaldiagnose. Echter, vooralsnog zijn er geen aanwijzingen dat vitamine B₁₂ standaard dient te worden gesuppleerd of dat de bloedspiegels dienen te worden gemonitord.

Vitamine C

Vitamine C (ascorbinezuur) wordt actief uitgescheiden door het maagslijmvlies en in de gezonde maag is de concentratie hoger dan in het bloed. Vitamine C heeft sterk reducerende eigenschappen en is daarom van belang voor de biologische oxidatie- en reductieprocessen. Het grootste deel van vitamine C is in de maag aanwezig in de biologisch actieve antioxidantvorm (ascorbinezuur) en slechts een klein deel is aanwezig in de geoxideerde vorm (dehydroascorbinezuur). Het speelt een rol in het voorkomen van zuur gekatalyseerde vorming van potentieel mutagene N-nitrosoverbindingen en wordt beschouwd als een belangrijke factor voor het voorkomen van maagcarcinomen [4,7]. Het vermogen van ascorbinezuur om nitriet in het maagsap om te zetten, is sterk afhankelijk van de pH. Dit komt omdat de nitroserende verbindingen waar ascorbinezuur mee reageert alleen onder een pH van 3.5 bestaan. Hierdoor neemt bij een pH > 4 de concentratie van nitriet in het maagsap toe. Met name bij infectie met *Helicobacter pylori* wordt dit effect gezien [8]. Daarnaast bestaat de hypothese dat bacteriën die de maag bij een hogere pH koloniseren, nitrietverbindingen kunnen omzetten in nitrosoverbindingen [9]. Nitrosoverbindingen zijn in verband gebracht met maagcarcinomen [4].

Magnesium

Hypomagnesiëmie is beschreven bij langdurig PPI-gebruik [5,6]. Symptomen hiervan zijn onder meer misselijkheid, apathie en braken. Magnesium speelt een rol bij een groot aantal enzymatische reacties waarbij ATP als coënzym nodig is [10]. Een daling van het magnesiumgehalte tot onder 0.5 mmol/l (normaalwaarden 0.7-1.0 mmol/l) kan de drempelpotentiaal verlagen, met als gevolg ernstige cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen, zoals verwardheid, hartritmestoornissen en convulsies. Deze symptomen kunnen sluipend optreden waardoor zij soms lastig als bijwerking zijn te herkennen. Waarschijnlijk is hypomagnesiëmie het gevolg van gastro-intestinale malabsorptie. Helemaal duidelijk is dit nog niet. Magnesiumabsorptie in

de darm wordt bepaald door passief paracellulair en actief transcellulair transport. Bij langdurig PPI-gebruik lijkt transcellulair transport minder plaats te vinden, mogelijk door disfunctie van het magnesiumkanaal TRPM-6 [1,4]. Bij de meeste patiënten verbetert de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het staken van de PPI. De productinformatie adviseert om bij langdurig gebruik en eventuele risicofactoren – zoals diuretica – periodieke controle van magnesiumspiegels te overwegen [3-7].

Calcium

Bij neutrale pH is calcium gebonden aan voedingseiwitten en niet oplosbaar in de maag. In een zure omgeving komt het calciumion vrij en is het beschikbaar voor opname. Wanneer er PPI's worden gebruikt en de pH van de maag hoog blijft, kan hierdoor een calciumdeficiëntie in het bloed ontstaan, wat weer kan leiden tot secundaire hyperparathyreoïdie en een verhoging van de botresorptie. Hypomagnesiëmie kan ook leiden tot hypocalciëmie en is daarmee ook geassocieerd met osteoporose. De literatuur is echter tegenstrijdig over de invloed van maagzuur op calciumabsorptie en de associatie tussen PPI's, osteoporose en botfracturen [3,5].

IJzer

De pH van het maagzuur heeft invloed op de absorptie van ijzer en een door PPI-geïnduceerde verhoogde pH kan de absorptie van ijzer negatief beïnvloeden. IJzer zit in voedsel als heemijzer (Fe^{2+}) en als non-heemijzer (Fe^{3+}). Maagzuur bevordert de dissociatie van ijzerzouten uit voedsel, zet non-heemijzer om in heemijzer en faciliteert complexvorming met suikers en aminen, nodig voor absorptie in het duodenum. In theorie lijkt langdurig gebruik van PPI's verband te houden met ijzerdeficiëntie. Er is hierover nog weinig literatuur beschikbaar [3-5]. IJzerdeficiëntie kan leiden tot microcytaire anemie. Tekort aan ijzer wordt ook geassocieerd met nachtelijke beenkrampen en met het *restless legs syndrome* [11]. Mogelijk draagt vitamine C bij aan de ijzerabsorptie. Ascorbinezuur houdt via chelatie non-heemijzer in oplossing waardoor absorptie mogelijk is. Verhoging van de pH in de maag kan ascorbinezuur minder actief maken en zo de opname van non-heemijzer verminderen. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk. Een kleine retrospectieve studie liet een grotere suboptimale respons zien bij suppletie van ijzersulfaat bij patiënten die PPI's gebruikten [12]. Dit suggereert een mogelijk effect van PPI's op de absorptie van ijzersupplementen.

Langdurig gebruik van PPI's en het effect op botmetabolisme en botfracturen

Langdurig gebruik van PPI's, met name bij risicopatiënten zoals ouderen, is geassocieerd met een verhoogd risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen [3]. PPI's verhogen het risico op een verhoogd botmetabolisme en botfracturen mogelijk via verhoging van de botresorptie en malabsorptie van calcium. Meerdere studies, opgenomen in vier meta-analyses, laten een verhoogd risico op botfracturen zien, doorgaans na gebruik van één jaar en bij gebruik in hogere doseringen [13-16]. Dit is zowel *in vitro* als *in vivo* aangetoond en resulteerde consequent in een lagere botturnover [17-19]. Daarnaast kan zuursuppressie door PPI's een verhoogde afgifte van gastrine aan de bloedbaan veroorzaken [20]. Dit stimuleert de bijnierschilddklier, wat kan leiden tot hyperplasie en hypertrofie en verhoogde afgifte van parathyreoïd hormoon (PTH) tot wel 28% [19]. Ook dit kan leiden tot verhoogde botresorptie en verzwakking van het bot. Als de calciumabsorptie verminderd is gedurende gebruik van PPI's dan zou dit moeten bijdragen aan het ontstaan van osteoporose. Meerdere studies konden echter geen relatie tussen PPI-gebruik en verlies van botmineraaldichtheid aantonen [21,22]. Daarentegen toonden twee andere studies wel een inverse relatie tussen PPI-gebruik en botmineraaldichtheid aan [23,24]. Ook studies naar PPI-gebruik en het optreden van heupfracturen geven tegenstrijdige resultaten [25,26]. Kortom, gegeven de beschikbare literatuur kan een verhoogd risico op heup-, pols- en wervelfracturen door PPI-gebruik niet uitgesloten worden. Het risico hangt mogelijk samen met de duur en de dosis van het PPI-gebruik, maar wanneer botfracturen optreden is onbekend en kan per individu verschillen. Ook moet rekening worden gehouden met mogelijke versturende factoren zoals voedingsdeficiënties, langdurige immobiliteit, co-morbiditeit en comediatie [6].

Bacteriële overgroei en infecties

Een mogelijke associatie tussen de incidentie van *campylobacteriosis* en PPI-gebruik. Het hoger risico op *Clostridium difficile* infectie (CDI) bij PPI-gebruikers is gebaseerd op het vermogen van de spore om zich om te zetten naar een vegetatieve vorm en te overleven in een niet-zure omgeving. Ondanks meta-analyses die een verhoogde CDI rapporteren bij PPI-gebruikers, bevestigen recentere studies waarin is gecorrigeerd voor leeftijd en co-morbiditeit, deze niet [6]. In Nederland heeft het RIVM de associatie PPI's en voedselinfecties (*Campylobacter*-infecties) onderzocht [27]. In dit onderzoek werden zogenaamde trends in groepen met elkaar vergeleken. De onderzoekers bekeken of de trend 'optreden van *campylobacteriose*-infecties' overeenkwam met de trend 'PPI-gebruik'. De onderzoekers zagen in eenzelfde periode zowel een

toename van het aantal *campylobacteriose*-infecties als een toename van het aantal PPI-verstrekkingen. Ze extrapoleerden de gegevens naar individueel niveau en stelden dat alhoewel er geen direct bewijs is, een relatie tussen de twee trends aannemelijk is en dat PPI-gebruikers daarom moeten opletten met het nuttigen van rauw vlees. De KNMP merkt terecht op dat met dit onderzoek niet is bewezen dat de toename van de ene variabele wordt veroorzaakt door de andere variabele. Het onderzoek toont alleen aan dát bepaalde variabelen in een zelfde periode zijn toegenomen. Beide toenames kunnen door andere, onbekende variabele(n) worden veroorzaakt. Bovendien is niet onderzocht of individuele PPI-gebruikers vaker een *campylobacteriose*-infectie kregen dan individuele patiënten zonder PPI.

Verhoging van de kans op luchtweginfecties

Maagzuur is een belangrijke barrière tegen invasie van pathogenen naar het darmkanaal. Onderdrukking van de afgifte van H⁺ kan de vatbaarheid voor microbiële kolonisatie van pathogenen in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal vergroten en vervolgens leiden tot eerdere translocatie van deze pathogenen naar de luchtwegen in het geval van aspiratie. Daarnaast is het enzym H⁺/K⁺-ATP-ase niet alleen in de pariëtale cellen van de maag aanwezig, maar ook in de luchtwegen. Het gebruik van protonpompremmers kan mogelijk de pH van het longslimj veranderen, waardoor bacteriën hier makkelijker kunnen hechten en groeien, wat weer kan leiden tot een verhoogde kans op longinfecties. *In vitro*-studies hebben ook laten zien dat zuuronderdrukkende geneesmiddelen neutrofielen beschadigen en de activiteit van *natural killer cells* verminderen. Dit trad meestal op in de eerste week na start van de PPI. Daarna, tussen één en zes maanden, was een verhoogd risico op luchtweginfecties nog steeds aanwezig, maar lager. Een reden hiervoor zou kunnen zijn dat de meest vatbare patiënten pneumonie krijgen kort na start van het middel en de behandeling staken en dat de minder vatbare patiënten overblijven en de behandeling voortzetten [28]. Dit verlies van gevoelige patiënten is bekend van epidemiologische studies naar bijwerkingen [29].

PPI-gebruik voor kinderen met astma zonder symptomen van gastro-oesofageale reflux

Gastro-oesofageale reflux komt vaak voor bij kinderen met astma. PPI's worden vaak voorgeschreven bij kinderen wier astma slecht onder controle is, ongeacht of zij symptomen van gastro-oesofageale reflux hebben of niet. Het gebruik van PPI's onder kinderen is dan ook ontzettend toegenomen zonder dat hier een goede onderbouwing voor bestaat [30]. In twee studies is het effect van de toevoeging onderzocht van PPI's

(lansoprazol en esomeprazol) aan de behandeling van astma bij kinderen zonder symptomen van gastro-oesofageale reflux. Zij lieten geen voordeel van behandeling met PPI's zien voor wat betreft de primaire uitkomsten zoals verminderd gebruik van bronchodilatoren, nachtelijke symptomen, hoest en longfunctie [31,32]. Wel werden verschillende bijwerkingen zoals bovenste luchtweginfecties, zere keel, en bronchitis, vaker gezien in de met een PPI behandelde groep dan in de placebogroep. Deze bevinding komt overeen met het vaker constateren van luchtweginfecties bij gebruik van PPI's [32]. Aangezien de hoeveelheid gebruikte inhalatiecorticosteroiden in beide groepen vergelijkbaar was, zal dit niet het verschil in het voorkomen van deze botfracturen kunnen verklaren. Ondanks het feit dat er geen formele tweezijdige significantie is bereikt ($P=0.06$), betreft het een mogelijke bijwerking waar rekening mee moet worden gehouden. De twee studies laten zien dat gebruik van de PPI's in deze populatie geen verbetering van de symptomen van astma teweeg brengt, maar wel gepaard gaat met bijwerkingen. Het voorschrijven van PPI's aan kinderen met astma vraagt de nodige voorzichtigheid [33].

Interactie tussen (hoge dosering) methotrexaat en protonpompremmers

In verschillende case-reports heeft het gelijktijdig gebruik van omeprazol geleid tot een verhoogde plasmaspiegel van methotrexaat en/of een vertraagde klaring van methotrexaat. Ook Lareb heeft in 2009 al een melding hiervan ontvangen. Deze patiënt, een man van 47 jaar met Burkitt-like lymfoom, werd behandeld met intrathecaal methotrexaat als onderdeel van de COPADM-kuur. Voorafgaand aan de kuur werd esomeprazol toegediend welke tijdens de kuur intraveneus werd gecontinueerd. Bij deze combinatie was de eliminatie van methotrexaat vertraagd. In een volgende gift werd methotrexaat toegediend zonder dat er gelijktijdig ook een PPI werd toegediend, en nu werd geen vertraging van de eliminatie van methotrexaat gezien.

Methotrexaat wordt door de nieren uitgescheiden via een protonpompafhankelijk mechanisme. De protonpomp (het enzym H^+/K^+ -ATP-ase) is aanwezig in de distale tubuli en faciliteert daar de uitwisseling van H^+ -ionen tegen K^+ -ionen om de urine te verzuren. Methotrexaat wordt samen met de H^+ -ionen in de niertubuli getransporteerd via H^+/K^+ -ATP-ase. Een mogelijke verklaring voor de interactie met protonpompremmers is dat zij het enzym H^+/K^+ -ATP-ase in het maagdarmkanaal en in de nieren kunnen remmen. Remming van dit enzym kan leiden tot een vertraagde eliminatie van methotrexaat [34]. In een farmacokinetisch onderzoek leidde gelijktijdig gebruik van protonpompremmers met methotrexaat tot een daling in klaring

van methotrexaat en 7-hydroxymethotrexaat van 27% en respectievelijk 39%. De plasmaconcentraties van methotrexaat en 7-hydroxymethotrexaat waren significant hoger bij patiënten die een protonpompremmer gebruikten vergeleken met patiënten die geen protonpompremmer gebruikten [34]. Echter, een verhoging van de pH van de urine is niet vastgesteld, wat suggereert dat de invloed van PPI's op H^+/K^+ -ATP-ase in de nier niet groot is [35]. Een ander mogelijk mechanisme betreft het inhiberen van de ATP-afhankelijke efflux van methotrexaat door *breast cancer resistant protein* (BCRP) welke mogelijk een rol speelt bij de uitscheiding van methotrexaat door de nieren [36]. Er zijn meerdere case-reports die de interactie beschrijven tussen protonpompremmers en methotrexaat in hoge dosering [37,38]. Er is op dit moment onvoldoende bewijs dat de interactie klinisch relevant is bij lage doseringen methotrexaat. Daarom is er alleen bij een hoge dosering methotrexaat (> 30 mg/week intraveneus) vooralsnog actie nodig. Er volgt alleen een interactiesignaal bij producten van methotrexaat met een oncologische indicatie, en dus niet bij reumatologische of dermatologische indicaties. Methotrexaat kan gastro-intestinale toxiciteit, stomatitis, beenmergsuppressie, hepatotoxiciteit en/of infecties veroorzaken. Vanwege de ernst van de toxiciteit van methotrexaat, wordt het gelijktijdig gebruik met protonpompremmers afgeraden. In bovengenoemde literatuur is geen rekening gehouden met toevoeging van foliumzuur, ter voorkoming van toxiciteitsverschijnselen door methotrexaat. Hoe lang de remming van H^+/K^+ -ATP-ase door protonpompremmers in de nieren aanhoudt, is niet bekend. Maar 4-5 dagen voor het starten van methotrexaat stoppen met het gebruik van PPI's kan nodig zijn om de interactie te vermijden. Ranitidine heeft in verschillende case-reports niet geleid tot een verhoging van de methotrexaatpiegels. Ook van de andere H_2 -antagonisten is geen invloed op de klaring van methotrexaat gezien [34]. Als alternatief voor protonpompremmers zijn H_2 -antagonisten geschikt.

Recente signaleringen van Lareb naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

De kerntaak van Bijwerkingencentrum Lareb is het signaleren van risico's van het gebruik van geneesmiddelen en vaccins in de dagelijkse praktijk en het verspreiden van kennis daarover. Lareb verzamelt meldingen van bijwerkingen met name door middel van spontane rapportage. Analyse van deze meldingen leidt tot nieuwe kennis. Deze nieuwe kennis wordt zo veel mogelijk gedeeld met zorgverleners en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Een goede registratie van bijwerkingen kan leiden tot meer kennis en informatie omtrent bijwerkingen wat weer kan leiden tot een betere behandeling en het vergroten van de therapietrouw. Lareb heeft de

afgelopen jaren meerdere signaleringen van bijwerkingen welke zijn geassocieerd met het gebruik van PPI's naar het CBG gestuurd. Twee van deze signaleringen worden hieronder beschreven. Meer over deze signaleringen en andere signaleringen over PPI's kunt u lezen op www.lareb.nl.

Protonpompremmers en maagpoliepen

Poliepen zijn vaak onschuldige woekeringen van het slijmvlies, en hebben een gesteelde vorm (dikker aan het uiteinde dan aan de basis). Zij komen vaak voor in holtes van het lichaam zoals de baarmoeder en de maag. Normaliter zijn deze poliepen onschuldig en worden ze toevalligerwijs ontdekt, veelal bij onderzoek naar andere aandoeningen. In een enkel geval kunnen de poliepen echter zo groot worden dat er last van ondervonden wordt zoals buikpijn of overgeven.

Bijwerkingencentrum Lareb ontving acht meldingen van maagpoliepen bij het gebruik van protonpompremmers. Mogelijk is langdurig gebruik van protonpompremmers een risicofactor, deze conclusie is echter niet hard. Ze zouden ook een gevolg kunnen zijn van de onderliggende aandoening waarvoor de PPI wordt gebruikt zoals het Zollinger-Ellisonssyndroom. Een mogelijk mechanisme zou de door PPI's veroorzaakte verhoogde afgifte van gastrine kunnen zijn. Gastrine zet aan tot zuurafgifte en tot slijmvliescelgroei. Door voortdurende stimulatie van de pariëtale cel kan er hyperplasie en hypertrofie van deze cellen ontstaan met poliepen als gevolg. Op basis van enkele meldingen en gegevens uit de literatuur lijken dit type maagpoliepen goedaardig en vaak te verdwijnen na staken van de PPI's.

Interactie van bumetanide en PPI's

Bijwerkingencentrum Lareb ontving drie meldingen van patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen voor hypomagnesiëmie na het gelijktijdig gebruik van een protonpompremmer en bumetanide. Symptomen van de hypomagnesiëmie betroffen spierspasmen, convulsies, syncopes en hartritmestoornissen. Bij alle patiënten werd de bumetanide gestart na de protonpompremmer en in alle gevallen betrof het oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 70 jaar). Oudere patiënten zijn mogelijk gevoeliger voor hypomagnesiëmie doordat zij een slechtere voedingsstatus kunnen hebben en hierdoor minder magnesium binnen krijgen met de voeding. Leeftijd kan daarom worden beschouwd als een extra risicofactor voor hypomagnesiëmie.

Ondanks dat er voor furosemide meerdere waarschuwingen in de *Summary of Product Characteristics* (SmPC) zijn opgenomen, ontbraken deze nog in de SmPC van bumetanide. Op basis van bovenstaande meldingen wordt een waarschuwing voor

hypomagnesiëmie bij gelijktijdig gebruik van bumetanide met PPI's opgenomen in de SmPC.

Slotwoord

Langdurig gebruik van PPI's lijkt tot tal van complicaties te kunnen leiden. De taak van het Bijwerkingencentrum Lareb is om mogelijke relaties tussen geneesmiddelgebruik en bijwerkingen te signaleren, en zo tot nieuwe informatie te komen dat bijdraagt aan een veiliger geneesmiddelgebruik.

De inbreng van zorgverleners en patiënt is daarbij onontbeerlijk. Wij kunnen dan ook niet nalaten u te verzoeken om bijwerkingen bij gebruik van geneesmiddelen te melden via de daartoe opgezette kanalen, zoals het elektronisch meldformulier op de Lareb-website en de bijwerking-app.

Referenties

1. **College for Health Insurances.** GIP database. (version date: 16-2-2015, access date: 22-2-2015) <http://www.gipdatabank.nl/databank.asp>.
2. **Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR, Kearney KR, Rudolph D, Thornton JJ.** Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov Today* 2009; 14: 647-60.
3. **Masclee GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ.** A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31: 2 63-82.
4. **McColl KE.** Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 2: S5-S9.
5. **Heidelbaugh JJ.** Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 125-33.
6. **Corleto VD, Festa S, Di GE, Annibale B.** Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 3-8.
7. **Suzuki H, Iijima K, Moriya A, McElroy K, Scobie G, Fyfe V, McColl KE.** Conditions for acid catalysed luminal nitrosation are maximal at the gastric cardia. *Gut* 2003; 52: 1095-101.
8. **Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M.** A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
9. **Correa P.** Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.

10. **van der Sijs IH, Ho-Dac-Pannekeet MM.** [The treatment of hypomagnesemia]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 934-8.
11. **Smith HS, Dhingra R, Ryckewaert L, Bonner D.** Proton pump inhibitors and pain. *Pain.Physician* 2009; 12: 1013-23.
12. **Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA.** Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther* 2012; 19: 185-9.
13. **Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K.** Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209-18.
14. **Kwok CS, Yeong JK, Loke YK.** Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48: 768-76.
15. **Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS.** Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011; 9: 257-67.
16. **Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC.** Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519-26.
17. **Chonan O, Takahashi R, Yasui H, Watanuki M.** Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1998; 44: 473-81.
18. **Tuukkanen J, Vaananen HK.** Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 123-5.
19. **Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K.** Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 21-5.
20. **Yang YX.** Chronic proton pump inhibitor therapy and calcium metabolism. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 473-9.
21. **Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD.** Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138:8 96-904.
22. **Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z.** Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170: 765-71.
23. **Ozdil K, Kahraman R, Sahin A, Calhan T, Gozden EH, Akyuz U, Erer B, Sokmen MH.** Bone density in proton pump inhibitors users: a prospective study. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2255-60.
24. **Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, De VE, Bondi G, Corsonello A, Cattabiani C, Lattanzio F, Ruggiero C, Nouvenne A, et al.** Use of proton pump inhibitors is

associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone* 2013; 57: 437-42.

25. **Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC.** Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
26. **Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C.** Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 93-101.
27. **Bouwknegt M, van PW, Kubbinga ME, Weda M, Havelaar AH.** Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use - an ecological study. *Euro Surveill* 2014; 19: pii 20873.
28. **Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS.** Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 310-9.
29. **Moride Y, Abenhaim L.** Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 731-7.
30. **Expert Panel Report 3 (EPR-3):** Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94-138.
31. **Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA.** Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-99.
32. **Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, Dozor AJ, Lima JJ, Mastrorade JG, Sockrider MM, et al.** Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 373-81.
33. **Martinez FD.** Children, asthma, and proton pump inhibitors: costs and perils of therapeutic creep. *JAMA* 2012; 307: 406-7.
34. **Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappar D, Korvick J.** Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* 2012; 17: 550-4.
35. **Osther PJ, Rasmussen L, Pedersen SA.** A double-blind placebo-controlled trial of omeprazole on urinary pH in healthy subjects. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 229-31.
36. **Breedveld P, Zelcer N, Pluim D, Sonmezer O, Tibben MM, Beijnen JH, Schinkel AH, van TO, Borst P, Schellens JH.** Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. *Cancer Res* 2004; 64: 5804-11.

37. **Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesumega L, Giraldez J.** Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1024-7.
38. **Bauters TG, Verlooy J, Robays H, Laureys G.** Interaction between methotrexate and omeprazole in an adolescent with leukemia: a case report. *Pharm World Sci* 2008; 30: 316-8.

PROF. DR HW FRIJLINK



Erik Frijlink studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen, waar hij ook promoveerde in de Farmaceutische Technologie. Vervolgens werkte hij in het Martini Ziekenhuis te Groningen en was hij hoofd van de afdeling farmaceutische ontwikkeling van Solvay Pharmaceuticals. Frijlink is sinds 1998 hoogleraar Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Het onderzoek van Frijlink richt zich op nieuwe systemen voor pulmonale toediening van geneesmiddelen (inhalatie), orale geneesmiddelen die het farmacon gericht in de darm afgeven, de productie van nano-kristallen van geneesmiddelen en de stabilisatie van biofarmaceutica zoals therapeutische eiwitten en vaccins. Hij is (co-)auteur van meer dan 230 publicaties en hij wordt als uitvinder genoemd op 11 patenten.

HW Frijlink

Inleiding

Maagsapresistente producten (MSR) worden gekenmerkt door het feit dat het verwerkte farmacon (de actieve component) na orale toediening niet wordt afgegeven (opgelost) in de maag. Slechts na de passage van de maag wordt het geneesmiddel afgegeven in de dunne of dikke darm (afhankelijk van de formulering). Alhoewel het wenselijk zou zijn dat de afwezigheid van afgifte in de maag absoluut is, wordt om praktische redenen de afgifte in de maag (zoals bijvoorbeeld gemeten in een *in vitro* dissolutietest) veelal gemaximeerd op niet meer dan 10 of 20% van de totale dosis. Maagsapresistente producten zijn alle, per definitie, producten met uitgestelde afgifte (*delayed release products*). Dat wil zeggen dat na toediening een periode volgt waarin geen (of bijna geen) geneesmiddel wordt vrijgegeven: de *lag-time*. Voor maagsapresistente producten omvat de lag-time ten minste de verblijfsduur van het product in de maag. Daarna kan het afgifteprofiel verschillen afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel en de gekozen formulering van de kern.

In Nederland zijn meer dan 450 maagsapresistente producten geregistreerd. Dat lijkt erg veel, maar komt in een iets ander daglicht te staan wanneer men zich realiseert dat in al deze producten slechts 24 verschillende farmaca zijn verwerkt (tabel 1). Dat geeft aan dat dezelfde farmaca in veel verschillende (generieke) producten beschikbaar zijn. De koploper-MSR is nog altijd omeprazol: een farmacon dat beschikbaar is in drie sterktes in 114 verschillende (toedienings)vormen. Nu zou dit grote aantal beschikbare producten van één farmacon geen probleem hoeven te zijn wanneer ze inderdaad allemaal volledig bioequivalent zijn. Helaas kunnen ondanks het feit dat generieke registraties zijn verleend, wel vraagtekens worden geplaatst bij de uitwisselbaarheid van verschillende formuleringen. Al is dat alleen al omdat één farmacon soms voorkomt in verschillende types toedieningsvormen. Zo is omeprazol beschikbaar als maagsapresistente tablet, als capsule met maagsapresistent gecoate pellets en als tablet met maagsapresistent gecoate pellets (*Multiple-Unit Pellet System* (MUPS)). Naast de industrieel bereide producten zijn er ook nog enige magistraal bereide producten beschikbaar, zoals maagsapresistente dinatriumpamidronaatabletten.

farmacon
acamprosaat
acetylsalicylzuur
bisacodyl
budenoside
diclofenac (Na-zout, zonder of met misoprostol)
didanosine
duloxetine
erytromycine
esomeprazol
ketoprofen
lansoprazol
mesalazine
methenamine (-amygdalaat)
mycofenolzuur (Na-zout)
multi-enzymen (lipase, protease, etc.)
myrtol gestandaardiseerd
naproxen
omeprazol
pantoprazol
pepermuntolie
rabeprazol
sulfasalazine
tyfusvaccin oraal (levend verzwakt vaccin, <i>Salmonella tyfusstam Ty 21a</i>)
valproïnezuur (Na-zout)

Tabel 1. Farmaca die in een maagsapresistente formulering beschikbaar zijn in Nederland (bron: CBG).

Tenslotte komen maagsapresistente coatings (of mengpolymeren met maagsapresistente polymeren) ook voor in verschillende producten met vertraagde afgifte. De maagsapresistente coatings of mengpolymeren zorgen in dat geval voor vertraging of volledige blokkering van de geneesmiddelafgifte in de maag. Voorbeelden van dit soort producten zijn bupropion, carbamazepine, flecaïnone, galantamine, mebeverine, tolterodine en venlafaxine.

Alle maagsapresistente producten die in Nederland beschikbaar zijn, maken gebruik van maagsapresistente omhullingen. Dit zijn coatings die om het product worden aangebracht die in het zure milieu (pH 2.0–5.5) van de maag niet oplossen en daardoor voorkomen dat het geneesmiddel oplost dat zich binnen de coating bevindt (in de ‘kern’). Komen deze coatings echter in contact met het meer neutrale milieu (pH 6.4–7.4) in de darm, dan lossen of zwellen ze op (of eroderen) en wordt het geneesmiddel

vrijgegeven. Alle maagsapresistente producten maken dus gebruik van de natuurlijke verschillen in de pH die in het menselijk maag-darmkanaal voorkomen.

Redenen om geneesmiddelen maagsapresistent te maken

Er zijn in het algemeen vier redenen om geneesmiddelen maagsapresistent te maken:

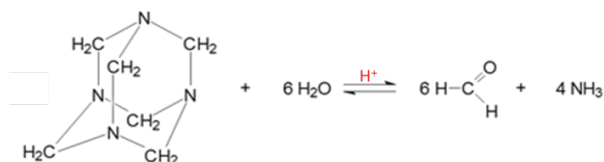
- het beschermen van het farmacon tegen de omstandigheden in de maag, om zodoende ontleding van het farmacon tegen te gaan;
- het beschermen van de maagwand tegen het opgeloste farmacon om ongewenste bijwerkingen van het farmacon te reduceren;
- het uitstellen van de afgifte van het farmacon tot die locaties in de dunne of dikke darm waar het farmacon een lokaal therapeutisch effect geeft en zodoende het effect te maximaliseren;
- het verkrijgen van een vertraagde afgifte van het geneesmiddel om de duur van het therapeutisch effect te verlengen en/of piekspiegel-gerelateerde bijwerkingen te reduceren.

Onder de geneesmiddelen die in tabel 1 zijn opgenomen, en de producten met een vertraagde afgifte die in de inleiding zijn genoemd, bevinden zich voorbeelden van alle vier hierboven genoemde redenen. Farmaca zoals protonpompremmers (omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol en lansoprazol), methenamine, didanosine, erythromycine en duloxetine ontleden binnen een tiental minuten onder zure omstandigheden in de maag (Pilbrant en Cederberg, 1985; Jansen, 1973; Hartman *et al*, 1991; Somogyi *et al*, 1995). Bovendien zijn eiwitbevattende preparaten zoals de multi-enzymen en het tyfusvaccin slecht bestand tegen de zure condities in de maag en de proteases die daarin voorkomen (de Barros *et al*, 2016; Levine *et al*, 1989).

NSAID's, bisacodyl, mycofenolzuur en valproïnezuur zijn farmaca die ernstige bijwerkingen veroorzaken wanneer zij in de maag vrijkomen (onder andere: Johannessen en Henriksen, 1979). Ongewenste bijwerkingen kunnen onder andere ulceraties of misselijkheid zijn. Het formuleren van deze farmaca in een maagsapresistent product leidt dan ook tot een toegenomen verdraagbaarheid van deze geneesmiddelen. Ook voor sulfasalazine geldt dat de maagsapresistente formulering een betere gastro-intestinale verdraagbaarheid geeft (Weaver *et al*, 1999).

Een geneesmiddel waarvoor een combinatie van redenen bestaat om een maagsapresistent product te maken is methenamine. Dit urinewegdesinfectans wordt onder zure omstandigheden omgezet in formaldehyde (figuur 1), en toegepast bij patiënten met een slecht behandelbare urineweginfectie. Voor zure urine wordt gezorgd door gelijktijdig met de methenamine ammoniumchloride of ascorbinezuur te

geven, waarbij ook de amandelzure groep aan het methenamine aan de verhoging van de zuurgraad bijdraagt. Het formaldehyde bestrijdt dan lokaal de bacteriën. Indien de ontleding van methenamine echter al optreedt in de zure omstandigheden in het lumen van de maag, dan kan formaldehyde bijwerkingen veroorzaken zoals misselijkheid, braken en buikpijn (Jansen, 1973). Door het geneesmiddel niet vrij te laten komen in de maag wordt het therapeutisch effect dus vergroot en de bijwerkingen verminderd.



Figuur 1. Reactievergelijking waarbij methenamine in zure milieu wordt omgezet tot formaldehyde en ammoniak.

Budenoside en mesalazine zijn verbindingen die een lokaal effect in de darm vertonen bij inflammatoire darmziekten zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Door ze te formuleren in een maagsapresistent product wordt het geneesmiddel niet vanuit de hogere delen van het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Vaak wordt in combinatie met een additionele technologie voor een verdere vertraging of uitstel van de absorptie gezorgd. Hierdoor komt er in de lagere darmdelen ter plaatse van de inflammatie een grotere hoeveelheid geneesmiddel beschikbaar. Voor een verbinding zoals mesalazine betekent dit dat de systemische bijwerkingen worden gereduceerd en de therapeutische effectiviteit toeneemt. De vergaande reductie in systemische absorptie die kon worden bereikt met een formulering die de mesalazine slechts afgeeft in de lagere delen van de darm (Mezavant[®]), maakte het mogelijk dat nu veel hogere en effectievere doseringen mesalazine (1200 mg per dosering) kunnen worden ingezet zonder dat ernstige bijwerkingen optreden (Yang en McCormack, 2011). Ook voor de maagsapresistente capsule met pepermuntolie en mebeverinecapsules met vertraagde afgifte geldt dat zij dankzij de uitgestelde (dan wel vertraagde) afgifte een veel sterker lokaal effect kunnen geven, omdat absorptie in hogere darmdelen wordt voorkomen.

De verschillende soorten maagsapresistente toedieningsvormen

Het overgrote deel van de maagsapresistente producten geeft geen of weinig geneesmiddel af in de zure omgeving van de maag, omdat het geneesmiddel omhuld (gecoat) is met een polymeer dat niet oplost in het zure milieu van de maag. Eenmaal in het neutrale milieu van de dunne darm kan het polymeer oplossen waarna het

geneesmiddel wordt vrijgegeven. De maagsapresistente omhulling van het farmacon kan in principe op verschillende niveaus worden aangebracht.

Tabletten, harde gelatine- of hydroxypropylmethylcellulose(HPMC)-capsules en zachte gelatinecapsules (voor pepermuntolie of myrtol) kunnen allemaal worden voorzien van een maagsapresistente omhulling. Deze vormen hebben als voordeel dat slechts een gering oppervlak hoeft te worden omhuld, wat de hoeveelheid coating vermindert en het coatingsproces versnelt. Een belangrijk nadeel is echter dat bij één enkele beschadiging van de coating, onmiddellijk de volledige dosering wordt blootgesteld aan de condities die in het lumen van de maag heersen. Hierdoor kan het overgrote deel van de dosering verloren gaan, of er kunnen in de maag ernstige bijwerkingen optreden door de vrijgifte van het farmacon. Een verder nadeel van dit type producten is dat zij sterk variërende absorptiekinetiek kunnen vertonen. Omdat de verblijftijd in de maag van het enkelvoudige product gemakkelijk kan variëren van 20 minuten tot meer dan 3 uur, variëren de lag-time en daarmee ook de t_{\max} sterk (Podczek *et al*, 2007). Bijvoorbeeld voor pijnstillers, gebruikt bij acute pijnen, kan de uitgestelde absorptie (als gevolg van een langere verblijftijd in de maag) buitengewoon vervelend zijn voor de patiënt.

Door het geneesmiddel op te nemen in pellets (meestal zo'n 0.4 tot 2 mm groot) en deze pellets te omhullen met een maagsapresistent polymeer, worden de bovengenoemde problemen gerelateerd aan de variabele verblijftijd in de maag en de risico's van beschadiging van de coating sterk gereduceerd. Voor veel geneesmiddelen genieten omhulde pellets dan ook de voorkeur boven een omhuld tablet. Kleine pellets kunnen door de pylorus lekken en ze bereiken het duodenum geleidelijk, en dit zorgt voor een toegenomen reproduceerbaarheid van de gemiddelde verblijftijd van het product in de maag (Shargel en Yu, 2007). Bovendien zal een beschadiging aan de coating van één of een paar individuele pellets, ertoe zal leiden dat enkele procenten van de totale dosis worden blootgesteld aan het maagsap. De omhulde pellets worden meestal afgevuld in een harde capsule (gelatine of HPMC). In geval van slikproblemen kan de capsule worden geopend en de losse pellets kunnen worden toegediend op een lepel met yoghurt of appelmoes. Het gebruikte voedsel moet wel zuur zijn, omdat anders de maagsapresistente coating oplost. Een intrinsiek nadeel van het coaten van pellets is het grotere oppervlak wat moet worden omhuld, en de toegenomen hoeveelheid coating die dat vraagt. Bovendien is het coaten van pellets lastiger dan het coaten van tabletten. De pellets die in deze toedieningsvorm zijn verwerkt, worden in het algemeen via een extrusie-spheronisatie proces of via opbouw-coaten (of opbouw-granuleren) geproduceerd. In het extrusie-spheronisatie proces wordt een bevochtigde massa

met daarin het geneesmiddel, ten minste 20% microkristallijne cellulose en andere hulpstoffen door een matrijs geperst (extrusie). De resulterende slierten of pellets worden vervolgens op een roterende wafelplaat (spheronizer of marumerizer) afgerond tot pellets van de gewenste grootte. De aanwezigheid van microkristallijne cellulose in de deze formulering is van het grootst mogelijke belang, omdat deze hulpstof er voor zorgt dat het extrudaat zich goed laat afronden (Ghebre-Sellasië en Knoch, 2007). Bij het opbouw-coaten of opbouw-granuleren wordt het geneesmiddel met behulp van een bindmiddel zoals bijvoorbeeld laagviskeuze methylhydroxypropylcellulose aangebracht op ronde kernen van suiker of microkristallijne cellulose. Bij het opbouw-coaten worden vloeistof, bindmiddel en geneesmiddel gezamenlijk verneveld op de kernen terwijl bij het opbouw-granuleren, slechts de vloeistof met eventueel daarin opgelost het bindmiddel wordt verneveld (Ghebre-Sellasië en Knoch, 2007). Opbouw-coaten kan worden uitgevoerd in een (roterend) zweefbed of in een spheronizer, terwijl het opbouw-granuleren meestal in de spheronizer plaatsvindt. Het is van belang dat de pellets op een reproduceerbare wijze met een constante deeltjesgrootte worden gemaakt omdat anders de dikte van de coating en daarmee de afgiftesnelheid en of de lag-time kunnen gaan variëren.

Een bijzondere toedieningsvorm waarin pellets kunnen worden verwerkt, zijn de zogenaamde MUPS-tabletten. In deze vorm worden de gecoate pellets tot een snel desintegrerende tablet gecompriëerd. De technologisch grootste uitdaging van dit type product is het comprimeren van de uiteindelijke tablet zonder dat de coating van de pellet wordt beschadigd. Hiertoe worden zogenaamde dempingshulpstoffen (*cushioning agents*) gebruikt. Dit zijn vul-bindmiddelen die gemakkelijk plastisch vervormen, rondom de pellets die in het tabletmengsel zijn verwerkt, en daarmee het grootste deel van de compactie-energie absorberen, zodat de pellets niet vervormen en de coating niet scheurt. Een tabletmengsel voor MUPS-tabletten bestaat dus uit gemakkelijk deformerende dempingshulpstoffen zoals, polyethyleenglycol en microkristallijne cellulose (of agglomeraten daarvan, om segregatie te voorkomen) en harde gecoate pellets waarin het geneesmiddel is verwerkt (Gothoskar en Phale, 2011). In principe moet het gehalte aan gecoate pellets in de formulering altijd beneden $\approx 70\%$ blijven omdat anders percolerende netwerken van pellets ontstaan en beschadiging van de coating onvermijdelijk is (Wagner *et al*, 2000). Tenslotte is het verstandig om elastische coatings te gebruiken omdat deze minder snel scheuren tijdens deformatie als gevolg van het tableteren.

Een derde niveau waarop een maagsapresistente coating kan worden aangebracht, is dat van de individuele geneesmiddelkristallen. Dit wordt echter bijna nooit gedaan omdat het te coaten oppervlak groot is en de vorm van veel geneesmiddelkristallen onregelmatig is of scherpe hoeken heeft, wat het aanbrengen van een egale goed afdekkende laag lastig maakt.

De *summary of product characteristics* (SmPC) beschrijft in principe het type maagsapresistente formulering (CBG). Helaas is de gehanteerde typeaanduiding niet altijd éénduidig en ontbreekt veelal een omschrijving van structuur en opbouw van het product. De term *maagsapresistente capsule* kan wijzen op een harde gelatine- of HPMC-capsule die is gecoat met een maagsapresistente coating. In de praktijk blijkt echter dat deze omschrijving ook wordt gebruikt voor een niet-gecoate capsule, die gevuld is met gecoate pellets. Maar ook de gecoate zachte gelatinecapsule gevuld met olie zou onder deze definitie kunnen vallen. Vaak moet men dan ook kijken naar de samenstelling, waarin bijvoorbeeld suikerkernen worden genoemd, of naar het gebruiksvoorschrift -het al dan niet mogen openen van de capsule- om een idee te krijgen van de structuur en het type product.

De technologie van maagsapresistente toedieningsvormen

Het produceren van een geheel sluitende maagsapresistente coating is een uitdaging op zich, die vele aspecten kent, variërend van de keuze van de samenstelling tot de procescondities. Het primaire functionaliteitskenmerk van een maagsapresistente coating is uiteraard het tegengaan van de afgifte van het geneesmiddel in de maag. Ook de snelheid waarmee het geneesmiddel vervolgens in de darm wordt vrijgegeven, is een belangrijke functionaliteit van maagsapresistente producten (Felton en Porter, 2013). Deze twee belangrijke functionaliteitskenmerken worden in grote mate bepaald door de samenstelling van de coating. Zoals al gemeld in de inleiding, zijn alle maagsapresistente producten gebaseerd op de toepassing van pH-gevoelige coatings. Het zuurgevoelige polymeer is de belangrijkste component die in deze coatings is verwerkt. Deze polymeren ontleen hun functionaliteit aan hun pH-afhankelijke oplosbaarheid (Agyilirah en Banker, 1991). In tabel 2 zijn de belangrijkste polymeren weergegeven die momenteel worden gebruikt in maagsapresistente coatings, en wordt ook de drempelwaarde vermeld voor de pH boven welke ze oplossen.

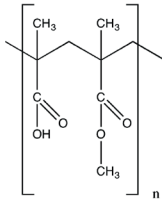
polymeer	pH-drempelwaarde
polyacrylaten:	
• Eudragit® L100	6.0
• Eudragit® S100	7.0
• Eudragit® L-30D	5.6
• Eudragit® FS 30D	6.8-7.0
• Eudragit® L100-555	5.5
polyvinylacetaatftalaat (PVAP)	5.0
hydroxypropylmethylcellulosefthalaat	4.5-4.8
hydroxypropylmethylcellulosefthalaat 50	5.2
hydroxypropylmethylcellulosefthalaat 55	5.4
celluloseacetaatrimellitaat	4.8
celluloseacetaatftalaat (CAP)	5.0

Tabel 2. Polymeren gebruikt in maagsapresistente coatings en de pH-drempelwaarde waarboven zij beginnen op te lossen.

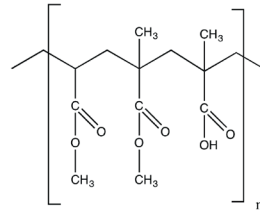
Alle polymeren hebben met elkaar gemeen dat ze zure groepen bevatten. Voorbeelden daarvan zijn methacrylzure groepen die in de verschillende Eudragit®-producten voorkomen en de ftalaat-, succinaat- en trimellitaatgroepen waarmee verschillende andere maagsapresistente polymeren zijn gesubstitueerd. Figuur 2 toont de chemische structuren van enkele polymeren.

De zure groepen waarmee de polymeren zijn gesubstitueerd, zorgen voor de slechte oplosbaarheid in het zure milieu van de maag. Deprotonering van de zuurgroepen in het neutrale milieu van de darm zorgt voor toenemende oplosbaarheid en dus het vrijkomen van het geneesmiddel. Zoals tabel 2 laat zien, verschilt de drempelwaarde waarbij de polymeren oplossen, afhankelijk van het polymeer, de gebruikte zuurgroepen en de substitueringsgraad. Deze variatie heeft ook gevolgen voor de mate waarin het vrijkomen van het farmacon in de maag wordt voorkomen en de snelheid waarmee het geneesmiddel zal vrijkomen in de darm. Polymeren met een hogere drempelwaarde geven weliswaar een betere bescherming van het product in de maag maar lossen ook langzamer op in de darm, wat weer tot een vertraagde afgifte en absorptie van het farmacon zal leiden. Bovendien neemt de oplosnelheid boven de drempelwaarde slechts langzaam toe, wat resulteert in een verdere vertraging van de absorptie.

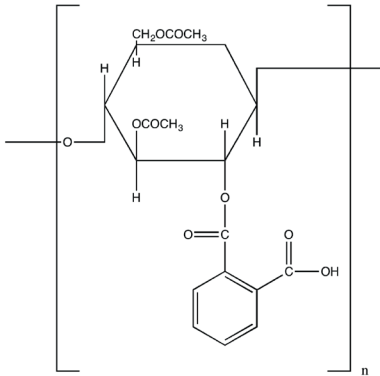
Eudragit L100 en L12.5



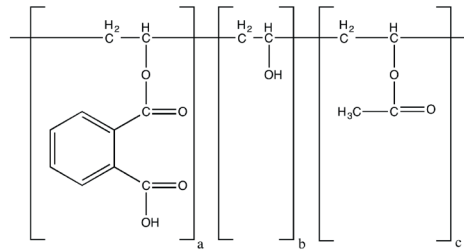
Eudragit FS 30D



Hydroxypropylmethylcellulose ftalaat



Polyvinylacetaat ftalaat



Figuur 2. De chemische structuur van enkele polymeren die worden gebruikt in maagsapresistente coatings.

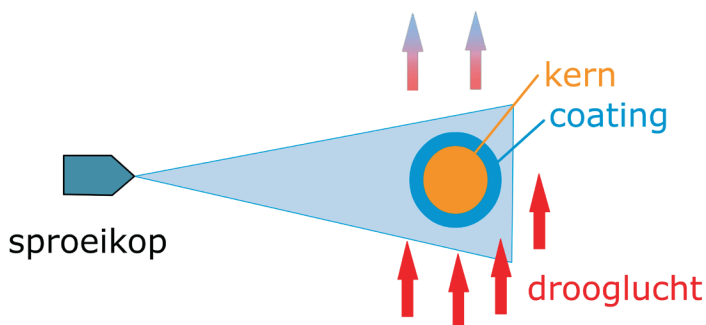
De functionaliteit van de coating wordt uiteraard niet alleen door het polymeer bepaald, maar ook door (1) de andere hulpstoffen in de formulering, (2) de dikte van de coating en (3) de procescondities tijdens het coaten.

Belangrijke hulpstoffen in de coating zijn de weekmaker (*plasticizer*) en de stof die kleving voorkomt (*anti-adherent*). De weekmaker zorgt ervoor dat de glasovergangstemperatuur van de polymeer wordt verlaagd waardoor deze na het aanbrengen op de kern beter vervloeit tot een coherente film. Veelgebruikte weekmakers zijn dibutylsebaaat, tributylcitraat, stearinezuur, glycerolmonostearaat, triethylcitraat, polyethyleenglycol en natriumlaurylsulfaat. Maar ook water is een goede weekmaker voor veel polymeren. Daarom is het watergehalte in de coating van het eindproduct vaak van groot belang. De keuze van de weekmaker beïnvloedt niet alleen de fysische eigenschappen van de film, maar kan ook effect hebben op de geneesmiddelafgifte. Lipofiele weekmakers zoals dibutylsebaaat of tributylcitraat kunnen de afgifte in de darm vertragen. Bovendien kan een toegenomen elasticiteit van de film (veroorzaakt door een toegenomen hoeveelheid weekmaker) de afgifte vertragen. Voorbeelden van *anti-adherents* zijn talk, magnesiumstearaat en titaandioxide. Deze onoplosbare deeltjes zorgen ervoor dat tabletten of pellets tijdens

het coatingsproces niet aan elkaar gaan plakken. Maar ook deze stoffen kunnen invloed hebben op de afgifte. Talk maakt de coating brosser, waardoor deze kan scheuren in de darm en het geneesmiddel zeer snel vrijkomt. Anderzijds kan het lipofiele karakter van magnesiumstearaat de waterpenetratie door de coating vertragen.

Verder kunnen aan de coatingsformulering nog kleur-, smaak- en geurstoffen en glansmiddelen worden toegevoegd.

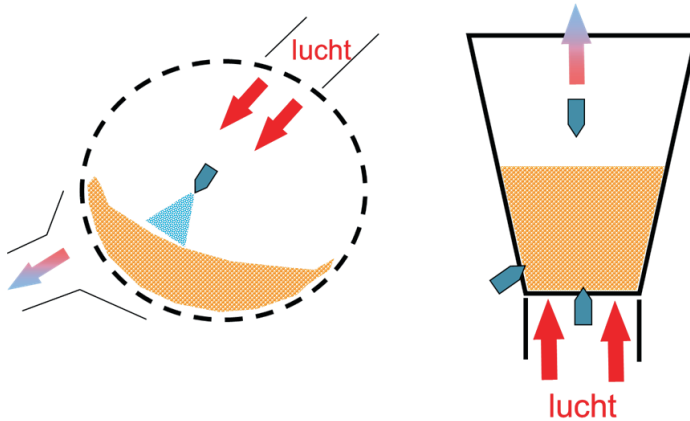
De condities tijdens het aanbrengen van de coating zijn van groot belang voor de uiteindelijke kwaliteit van de coating (Felton, 2007). Sproeicoaten is het meest gebruikte proces om de omhulling aan te brengen op de kernen. Het principe van het sproeicoaten berust op het fijnverdeeld aanbrengen van de oplossing of suspensie op de kernen. Tijdens dit proces worden de bevochtigde kernen continu gedroogd door langsstromende (verwarmde) lucht (figuur 3).



Figuur 3. Schematische weergave van het aanbrengen van een omhulling op een kern door middel van sproeicoaten.

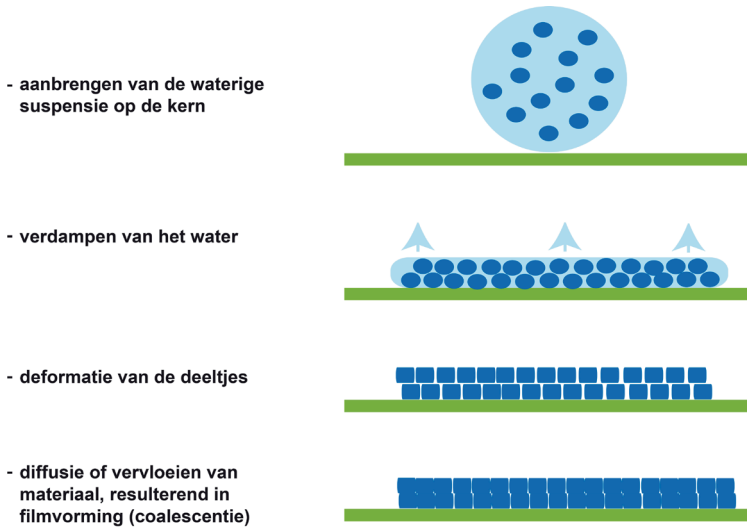
De vloeibare coatingsoplossing of suspensie wordt door middel van verneveling fijn verdeeld over de kernen. De kernen bewegen zich in een (geperforeerde) coatingspan of zweefbed (figuur 4). De coatingsformulering kan vanuit een organisch oplosmiddel, waarin het polymeer is opgelost, worden aangebracht op de kern, of vanuit een waterige suspensie (een latex of pseudolatex). In een (pseudo)latex zijn de polymeerdeeltjes fijnverdeeld met een grootte van 10 tot 1000 nanometer ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). De grootte van de deeltjes is belangrijk omdat kleine deeltjes langzamer uitzakken en omdat kleine deeltjes makkelijker coalesceren (zie hieronder). Een belangrijk voordeel van het vernevelen vanuit een organische oplossing is dat de coalescentie van de deeltjes tot een homogene film veel gemakkelijker verloopt, het nadeel van dit proces is echter dat het gebruik van een organisch oplosmiddel vraagt om speciale veiligheidsmaatregelen (om explosies tegen te gaan) en een terugwininstallatie voor het

oplosmiddel. Vernevelen vanuit een waterige suspensie heeft deze nadelen niet, maar de coalescentie verloopt moeilijker en het formuleren van een goede coatingsuspensie op waterbasis is lastig.



Figuur 4. Schematische weergave van een geperforeerde coatingspan (links) en een zweefbed waarin het coatingsproces wordt uitgevoerd.

Het coatingproces wordt gecontinueerd tot een laag van de gewenste dikte is aangebracht. Daarna vinden er in het algemeen nog een droogstap en een coalescentiestap (*curing*) plaats. Tijdens het coalesceren vloeien individuele polymeerdeeltjes samen tot één coherente coating. Coalescentie wordt in het algemeen verkregen door de gecoate kernen gedurende langere tijd in de coatingspan of zweefbed aan een hogere temperatuur bloot te stellen. De hoogte van deze temperatuur wordt bepaald door de glasovergangstemperatuur van de polymeer in de formulering. Deze stap is vooral belangrijk wanneer de coating vanuit een waterige suspensie wordt aangebracht en zorgt ervoor dat de film homogeen en continu is en tijdens opslag niet meer zal veranderen (wat kan resulteren in een ander afgiftepatroon). Figuur 5 geeft schematisch het coaten en coalesceren van een (pseudo)latex weer. Het coalesceren van de polymeerdeeltjes in de coating wordt verklaard vanuit de theorie van Dillon (Dillon *et al*, 1951). Deze theorie stelt dat de energie die nodig is voor het coalesceren van de polymeerdeeltjes afkomstig is van het verkleinen van de oppervlaktespanning tussen polymeer en vloeistof wanneer de vloeistof verdampt.



Figuur 5. Schematische weergave van het coatings- en coalescentieproces na aanbrengen van een latex op de kern.

Een uitgebreide bespreking van filmvormingsmechanismen en achterliggende theorie kan worden gevonden in het overzichtsartikel van Steward (Steward *et al*, 2000). De mate waarin de coalescentie plaatsvindt, wordt bepaald door: het type polymeer (viscositeit en glasovergangstemperatuur), de deeltjesgrootte van de (pseudo)latex, de hoeveelheid weekmaker, de aanwezigheid van emulgatoren in de suspensie, de temperatuur en vochtigheid van de drooglucht, en de duur van het coalescentieproces.

Equivalentie van maagsapresistente toedieningsvormen

Zoals reeds in de inleiding besproken is, zijn er van een aantal farmaca zeer veel verschillende maagsapresistente formuleringen op de markt. Zo zijn er van omeprazol of esomeprazol zowel maagsapresistente tabletten, MUPS-tabletten en capsules met gecoat pellets op de markt. Voorts gebruiken fabrikanten verschillende polymeren en coatingsformuleringen. Dit resulteert onvermijdelijk in een slechte uitwisselbaarheid van de producten. Alhoewel de meeste producten in een bio-equivalentietest gelijkwaardig zijn bevonden, is het moeilijk voor te stellen dat in het dagelijks gebruik een eenvoudige maagsapresistente tablet geheel gelijkwaardig zal zijn aan een capsule gevuld met omhulde pellets.

In een studie werd een gecoat omeprazoltablet vergeleken met een capsule met gecoat pellets (Thomson *et al*, 1997a). Onder gestandaardiseerde omstandigheden werden de toedieningsvormen voor het ontbijt met een glas water toegediend. Zowel in farmacokinetisch als in farmacodynamisch opzicht waren zij niet equivalent. De

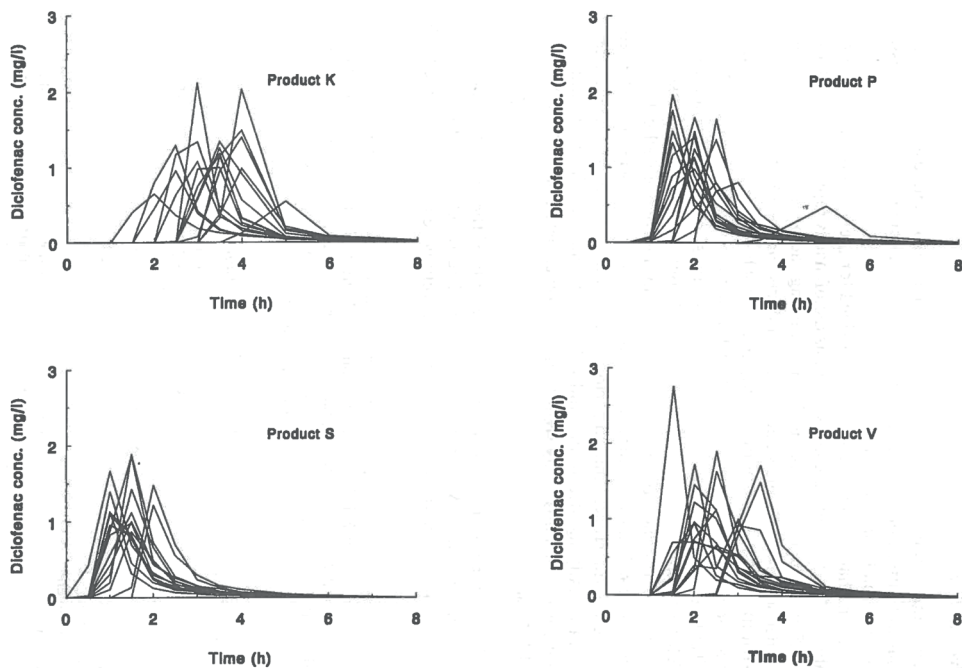
tablet gaf onder deze omstandigheden een hogere AUC en een hogere C_{\max} (Thomson *et al*, 1997a). Het is echter maar de vraag of dit verschil hetzelfde blijft wanneer de patiënten niet nuchter zijn en de verblijftijd in de maag door de aanwezigheid van voedsel sterk kan variëren. In een andere studie van Thomson (Thomson *et al*, 1997b), bleek dat de voedingstoestand de t_{lag} en t_{max} na toediening van de maagsapresistente tablet significant beïnvloedde. De AUC en C_{\max} bleven echter onveranderd. In geval van een capsule met gecoate pellets van esomeprazol bleek dat voedsel de biologische beschikbaarheid tot wel 30% kan verlagen (Sostek *et al*, 2007).

Dat *in vitro*-dissolutiestudies niet altijd een adequate voorspelling leveren van de *in vivo*-situatie laat een studie van Grafner zien (Grafner *et al*, 1986). In deze studie werd erytromycine in een maagsapresistent tablet en in een capsule met gecoate pellets vergeleken. *In vitro* gaven deze producten dezelfde afgiftekinetiek. Echter *in vivo* waren er significante verschillen en bleek de reproduceerbaarheid van de absorptiekinetiek na toediening van de pellets significant hoger.

Zelfs wanneer eenzelfde type product wordt gebruikt, kunnen significante verschillen in absorptiekinetiek optreden. Zo werd voor vier verschillende monolithische maagsapresistente diclofenactabletten waarvan voor alle vier werd geclaimd dat ze bio-equivalent waren met het referentieproduct (Voltaren®), gevonden dat drie producten niet equivalent waren wat betreft C_{\max} en t_{lag} (figuur 6). Alleen de AUC was bio-equivalent voor alle producten (Van Gelderen *et al*, 1994).

Ook bleek het effect van een verhoogde pH in de maag verschillend voor de geteste producten.

De uitwisselbaarheid van maagsapresistente producten is dus veel slechter dan vaak wordt aangenomen. Hoewel in een bio-equivalentiestudie parameters als AUC en soms ook de C_{\max} wel equivalent kunnen zijn, wil dat nog niet zeggen dat andere belangrijke parameters zoals de t_{lag} , t_{max} en de reproduceerbaarheid overeenkomen. Ook kunnen de effecten van een variërende pH in de maag en variaties in de voedingstoestand, sterk verschillen voor de verschillende producten. In geval er van product wordt gewisseld, moeten deze aspecten altijd goed in beschouwing worden genomen, in het bijzonder wanneer de toedieningsvorm van type verandert.



Figuur 6. Individuele plasmaconcentratie-tijdcurves van diclofenac na inname van vier verschillende MSR-preparaten met 50 mg diclofenac in 16 gezonde vrijwilligers (uit: Van Gelderen et al, 1994).

Conclusie

Kennis van de technologie van maagsapresistente formuleringen is voor de praktiserende apotheker van groot belang. Alleen door begrip van de relaties binnen een driehoeksrelatie die gevormd wordt door de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het geneesmiddel, de structuur van het geneesmiddel en de functionaliteit van het product, kan de therapie voor de individuele patiënt worden geoptimaliseerd. De relatie tussen de samenstelling, structuur en functionaliteit van het product bepaalt de grenzen van de mogelijkheden om het geneesmiddel op een voor de patiënt zo aangenaam mogelijke wijze toe te dienen zonder de therapeutische effectiviteit te compromitteren. Dit geldt voor maagsapresistente producten in het bijzonder, omdat voor deze producten de relatie tussen de structuur en functionaliteit van zeer groot belang is en een afwijking in samenstelling of structuur kan leiden tot een volledig verlies aan therapeutische activiteit van het geneesmiddel. Bovendien komen maagsapresistente formuleringen in verschillende verschijningsvormen voor die alle verschillende mogelijkheden en beperkingen kennen. De apotheker zal dan ook vanuit zijn productexpertise in staat moeten zijn om aan de individuele patiënt het

optimale product beschikbaar te stellen binnen de mogelijkheden en beperkingen van het individuele product.

Referenties

Agyilrah AG en Banker GS. Polymers for enteric coating applications. In: Polymers for controlled drug delivery. Tarcha PJ (ed), CRC Press Boca Raton, Ann Arbor, Boston, 1991: 39-66.

De Barros JM, Costabile A, Charalampopoulos D, Khutoryanskiy VV, Edwards AD. Evaluating and optimizing oral formulations of live bacterial vaccines using a gastro-small intestine model. Eur J Pharm Biopharm 2016; 102: 115-122.

CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen). Geneesmiddelen-informatiebank, <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>, zoekdatum 16-07-2016.

Dillon RE, Matheson LA, Bradford EB. Sintering of synthetic latex particles. J Colloid Sci 1951; 6: 108-117.

Felton LA. Film coating of solid oral dosage forms. In: Encyclopedia of Pharmaceutical technology, 3th ed. Swarbrick J Informa Healthcare, New York, London, 2007: 1729-1749.

Felton LA en Porter SC. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery. Expert Opin Drug Deliv 2013; 10: 421-435.

Ghebre-Sellasie I en Knoch A. Pelletization techniques, In: Encyclopedia of Pharmaceutical technology, 3th ed. Swarbrick J Informa Healthcare, New York, London, 2007: 2651-2663.

Gothoskar AV en Phale MD. Multiunit particulate systems: a current drug-delivery technology. Pharm Technol 2011; 35

Graffner C, Josefsson K, Stockman O. Intra- and intersubject variation of erythromycin absorption from single-unit and multiple-unit enteric-coated products. Biopharm Drug Dispos 1986; 7: 163-171.

Hartman NR, Yarchoan R, Pluda JM, Thomas RV, Wyvill KM, Flora KP, Broder S, Johns DG. Pharmacokinetics of 2',3'-dideoxyinosine in patients with severe human immunodeficiency infection. II. The effects of different oral formulations and the presence of other medications. Clin Pharmacol Therap 1991; 50: 278-285.

Jansen JR. Crushed enteric-coated methenamine tablets, JAMA 1973; 226: 1361.

Johannessen SI en Henriksen O. Comparative steady state serum levels of valproic acid administered as two different formulations-Depakine and Orfiril. Acta Neurol Scand 1979; 60: 371-374.

- Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R.** Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 3: S552-567.
- Pilbrant A en Cederberg C.** Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 108: 113–120.
- Podczeczek F, Course NC, Newton JM, Short MB.** The influence of non-disintegrating tablet dimensions and density on their gastric emptying in fasted volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 23-27.
- Shargel L en Yu ABC.** Biopharmaceutics, In: *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*, 3th ed. Swarbrick J Informa Healthcare, New York, London, 2007: 208-227.
- Steward PA, Hearn J, Wilkinson MC.** An overview of polymer latex film formation and properties. *Adv Colloid Interface Sci* 2000; 86: 195-267.
- Somogyi AA, Bochner F, Hetzel D, Williams DB.** Evaluation of the intestinal absorption of erythromycin in man: absolute bioavailability and comparison with enteric coated erythromycin. *Pharm Res* 1995; 12: 149-154.
- Sostek MB, Chen Y, Andersson T.** Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 386–390.
- Thomson ABR, Kirdeikis P, Lastiwka R, Röhss K, Sinclair P, Olofsson B.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment with the omeprazole 20 mg enteric-coated tablet and 20 mg capsule in asymptomatic duodenal ulcer patients. *Can J Gastroenterol* 1997a; 11: 657-660.
- Thomson ABR, Sinclair P, Matisko A, Rosen E, Andersson T, Olofsson B.** Influence of food on the bioavailability of an enteric-coated tablet formulation of omeprazole 20 mg under repeated dose conditions. *Can J Gastroenterol* 1997b; 11: 663-667.
- Van Gelderen MEM, Olling M, Barends DM, Meulenbelt J, Salomons P, Rauws AG.** The bioavailability of diclofenac from enteric coated products in healthy volunteers with normal and artificially decreased gastric acidity. *Biopharm Drug Dispos* 1994; 15: 775-788.
- Wagner KG, Krumme M, Beckert TE, Schmidt PC.** Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50: 285-292.
- Weaver A, Chatwell R, Churchill M, Kastanek L, Beyene J, Garceau R, Docsa S, Diani A.** Improved gastrointestinal tolerance and patient preference of enteric-coated sulfasalazine versus uncoated sulfasalazine tablets in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 193-200.
- Yang LP en McCormack PL.** MMX® Mesalazine: a review of its use in the management of mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs* 2011; 71: 221-235.

DR B MAAT



Barbara Maat (1980) studeerde Farmacie aan de Universiteit Utrecht. Aansluitend specialiseerde zij zich tot ziekenhuisapotheker in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Tegelijkertijd verrichtte zij daar in het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) haar promotieonderzoek op het gebied van elektronisch voorschrijven van medicatie voor kinderen. In de loop van 2014 heeft zij Utrecht verruild voor Tilburg. Zij werkt daar als ziekenhuisapotheker in het Elisabeth-TweeStedenziekenhuis met als aandachtsgebieden farmaceutische patiëntenzorg (FPZ) en ICT. Binnen de FPZ richt zij zich met name op kinderen en op (anti)stolling. Met betrekking tot ICT heeft de implementatie van een nieuw elektronisch patiëntendossier, inclusief voorschrijven toedienmodule, haar aandacht. Daarnaast is zij lid van de ICT-commissie van de Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA) met als portefeuille wetenschap.

B Maat

Inleiding

Per dag worden in Nederland vele miljoenen tabletten en capsules geslikt. Maar als slikken niet gaat of als een sonde nodig is, dan is het slikken van deze medicatie een probleem. Soms ligt pathologie zoals keelkanker of een spierziekte ten grondslag aan een slikprobleem of sondegebruik, maar ook een gezond klein kind of een kwetsbare oudere kan grote moeite hebben om medicatie in te nemen. De apotheker is bij uitstek geschikt om patiënten met sondes en slikproblemen van een optimaal farmacotherapeutische behandeling te voorzien. De apotheker combineert daarbij allerlei onderdelen van zijn vak: kennis over de beschikbaarheid van alternatieve toedieningsvormen en -routes, over bijbehorende equivalente doseringen, over het bereiden van of bewerken tot andere toedieningsvormen, over interacties tussen medicatie en stoffen in bijvoorbeeld sondevoeding, et cetera.

Echter, in een recent onderzoek onder openbaar apothekers in België, gaven zij zichzelf een 2 (mediaan, tussen 0 [geen kennis] en 10 [excellente kennis]) voor hun kennis op het gebied van medicatietoediening via de sonde. Diezelfde apothekers vulden ook een lijst inhoudelijke testvragen in over dit onderwerp en scoorden gemiddeld een 5 (de maximaal te behalen score was 15). De auteurs van dit onderzoek concluderen onder andere dat postuniversitair onderwijs nodig is om daar verbetering in te brengen (Joos *et al*, 2016). Hoewel er van alles op het onderzoek is aan te merken en de resultaten ervan niet te extrapoleren zijn naar apothekers in Nederland, is aandacht voor dit onderwerp ook hier van belang. Dit hoofdstuk biedt daarom een aantal handreikingen voor de apotheker.

Sonde

Als een patiënt niet of onvoldoende oraal kan innemen, dan kan het nodig zijn om de patiënt enteraal via een sonde of parenteraal met behulp van een infuus te voeden. Enterale voeding heeft de voorkeur boven parenteraal: de mucosa van het maagdarmkanaal blijft beter functioneren, het is goedkoper, het geeft minder infecties en het is eenvoudiger toe te passen. Bovendien levert de voedingssonde een goede toegang tot het maagdarmkanaal voor het toedienen van medicatie. Echter, verstopping van de sonde, veranderde farmacokinetiek, onverenigbaarheid met sondevoeding en dergelijke, beïnvloeden de bruikbaarheid van een sonde voor toediening van medicatie. Voor de apotheker is de eerste uitdaging: erachter komen dat een patiënt een sonde heeft. Zowel in het ziekenhuis als daarbuiten, is het voor de apotheker lang niet altijd

bekend dat een patiënt een sonde heeft. De apotheker is afhankelijk van anderen om aan die informatie te komen. Een patiënt, of degene die medicatie haalt voor een patiënt, kan het vertellen. Een andere optie is gebruik maken van ICT: in het ziekenhuis kan in het EPD (*elektronisch patiëntendossier*) of EVS (*elektronisch voorschrijfsysteem*) worden ingevoerd dat een patiënt een sonde heeft, in de openbare apotheek kan het in het AIS (*apotheekeinformatiesysteem*) worden gezet en bij de overdracht tussen verschillende zorgverleners kan het op het AMO (*actueel medicatie overzicht*) staan, dat in de toekomst wellicht via het LSP (*landelijk schakelpunt*) kan worden uitgewisseld. Al deze vormen van vastleggen en uitwisselen van gegevens zijn voor verbetering vatbaar, dus tot die tijd zal de apotheker zelf alert moeten zijn.

Als de apotheker eenmaal weet dat de patiënt een sonde heeft, dan is de volgende uitdaging om te achterhalen: wat voor sonde. Drie eigenschappen van de sonde zijn van belang om te weten:

1. waar in het maagdarmkanaal ligt de tip van de sonde?
2. wat is de diameter van de sonde?
3. van welk materiaal is de sonde?

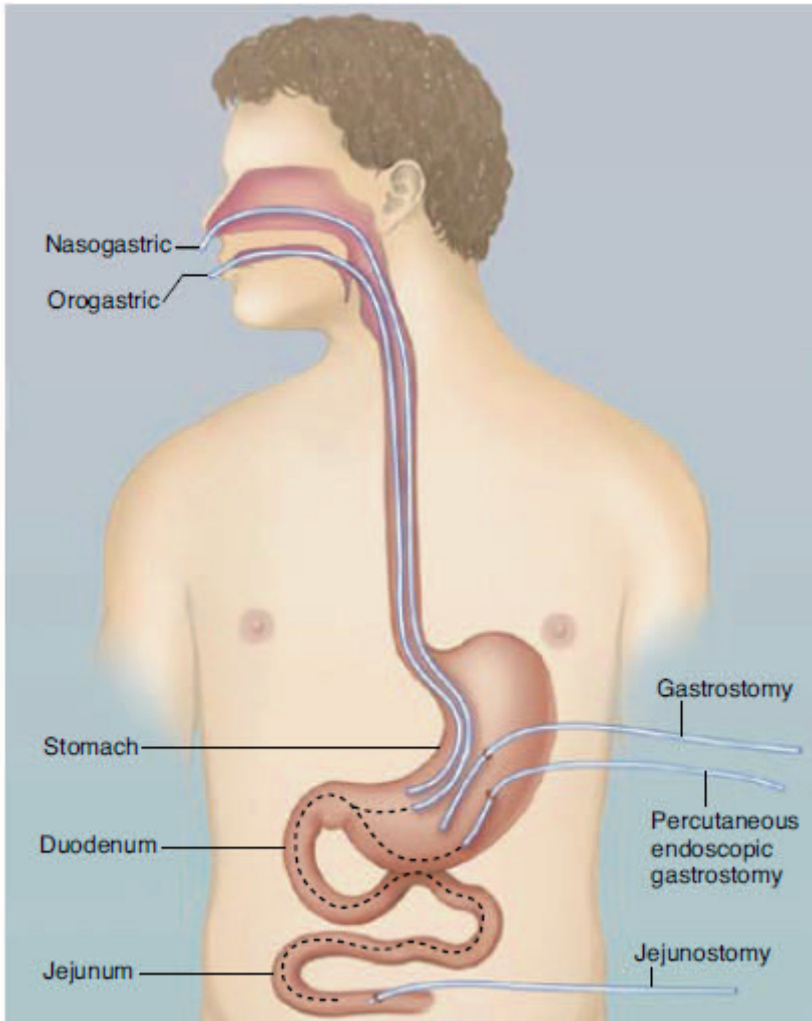
Daarnaast zijn twee eigenschappen van de patiënt belangrijk om te weten:

1. kan de patiënt slikken langs de sonde?
2. hoe krijgt de patiënt sondevoeding?

Waar in het maagdarmkanaal ligt de tip van de sonde?

Verskillende soorten sondes zijn beschikbaar. Ze worden geclassificeerd op basis van de plek waar ze het lichaam in gaan, bijvoorbeeld via de neus, mond of door de buikwand (*percutaan*) en de plek waar de distale tip van de sonde zit, bijvoorbeeld maag, duodenum of jejunum (figuur 1).

Meestal zit het uiteinde van de sonde in de maag, omdat voeding en medicatie daar normaal ook eerst komen. Echter, in geval van pancreatitis, gastroparese (vertraagde maaglediging), ernstige gastro-oesofageale reflux, of verhoogd risico op aspiratie, heeft een sonde die in de dunne darm eindigt de voorkeur. De duur van de behandeling met sondevoeding bepaalt wat voor sonde de patiënt krijgt. Bij kortdurende noodzaak tot sondevoeding (< 4 weken) wordt via de neus (of mond) een sonde ingebracht, omdat dat makkelijker en goedkoper is dan percutaan. De tip van de sonde zit dan in de maag (neusmaagsonde), het duodenum (neusduodenumsonde) of het jejunum (neusjejunumsonde).



Figuur 1. Locaties van verschillende soorten sondes (bron: Williams, 2008).

Een voedingssonde kan ook endoscopisch (via de mond) door de buikwand (percutaan) in de maag worden ingebracht (percutane endoscopische gastrostomie, PEG) of in het jejunum (percutane endoscopische jejunostomie, PEJ). Hierbij wordt de sonde met behulp van een endoscoop via de mond tot in de maag of het jejunum gebracht. De huid van de buik wordt plaatselijk verdoofd en de sonde wordt door de buikwand naar buiten gebracht. Een PEG-sonde kan net als een neussonde eindigen in de maag, het duodenum (percutane endoscopische gastroduodenostomie) of het jejunum (percutane endoscopische gastrojejunostomie). Percutane sondes worden

toegepast als de patiënt langere tijd (meer dan 4 – 6 weken) sondevoeding moet krijgen. Maar ook als een patiënt bijvoorbeeld verward is en steeds zijn neussonde lostrekt, kan een PEG-sonde aangewezen zijn. Een bijkomend voordeel is dat een PEG-sonde de neus en keelholte niet passeert en daardoor comfortabeler is. Het is overigens ook mogelijk om percutane sondes radiologisch te plaatsen. De maag wordt dan van buitenaf onder echo- en röntgengeleide met een holle naald aangeprikt, om er een voedingssonde achter te laten. Elk soort sonde kent complicaties, die zijn samengevat in tabel 1.

complicatie	neussonde*	gastrostomie sonde*	jejunostomie sonde*
<i>vaak gerapporteerd</i>			
verwijdering	+++	+	+
verstopping	++	+	++
aspiratie	++	+	+
peristomale infectie	±	++	+
maagdarmsymptomen	-	-	-
<i>zelden gerapporteerd</i>			
	<ul style="list-style-type: none"> • neusbloeding • ulcera alae nasi • sinusitis • oesofagusstenose • plaatsing in trachea • niet comfortabel 	<ul style="list-style-type: none"> • voeding in buikholte • lokale infectie • bloeding • fisteling • mislukken PEG-sonde-plaatsing 	<ul style="list-style-type: none"> • voeding in buikholte • lokale infectie • pneumatoses intestinalis • mechanische ileus

Tabel 1. Complicaties van verschillende voedingssondes met de frequentie* van voorkomen (bron: Akkersdijk et al, 1998).

PEG = percutane endoscopische gastrostomie.

* – = niet; ± = zelden; + = wel eens; ++ = regelmatig; +++ = vaak.

Het is belangrijk voor de apotheker te bedenken dat de plek waar de sonde eindigt, de plek is waar het geneesmiddel terecht komt en dus de plek is vanaf waar het geneesmiddel geabsorbeerd kan worden. De meeste geneesmiddelen worden opgenomen in de dunne darm, maar er zijn ook middelen die juist in de maag hun werking hebben, zoals antacida die maagzuur neutraliseren (calciumcarbonaat, magnesiumcarbonaat) en mucosaprotectiva die de maagwand beschermen (sucralfaat). Die middelen toedienen door een duodenum- of jejunumsonde is dus zinloos. Andere middelen waarbij de ligging van de sonde van belang is, zijn antimycotica zoals ketoconazol en itraconazol: zij hebben een lagere biologische beschikbaarheid bij toediening rechtstreeks in de dunne darm, want zij worden juist bij een lagere

pH optimaal opgelost. Weer een ander voorbeeld waarbij de plek van de sonde uitmaakt is ijzer: ijzer wordt met name in het duodenum en proximale deel van het jejunum opgenomen, dus bij toediening door een jejunostomie kan de biologische beschikbaarheid verminderd zijn. Ook met betrekking tot maagsapresistente toedieningsvormen is de plek waar de sonde ligt van belang. Maagsapresistente tabletten met esomeprazol mogen bijvoorbeeld niet worden verpulverd en dan door een neusmaagsonde worden gegeven, want dan wordt het zuurlabiele esomeprazol afgebroken in de maag. Maar als het verpulverd door een duodenum- of jejunumsonde wordt gegeven, en dus in een gebied van het maagdarmkanaal terecht komt met een hogere pH, dan wordt het niet onwerkzaam en kan het na absorptie zijn werk gewoon uitvoeren. Zo moet omeprazolpoeder voor injectie bij toediening door een neusmaagsonde worden opgelost in natriumbicarbonaat om de pH te verhogen en afbraak in de maag te voorkomen, terwijl bij toediening door een duodenumsonde gewoon water als vehiculum kan worden gebruikt.

Wat is de diameter van de sonde?

Een sonde is een hol slangetje met een bepaalde diameter. De buitendiameter wordt aangeduid in zogenaamde Charrières of Franse eenheden: 1 Charrière (Ch) = 1 Franse eenheid (Fr) = 0.33 mm. Deze eenheid voor kleine diameters is vernoemd naar een Zwitserse maker van chirurgische instrumenten, Joseph Frédéric Benoît Charrière (1803-1876). Sondes met een wat kleinere diameter, Ch 5 – 12, worden in de maag of dunne darm geplaatst en worden gebruikt om voeding en medicatie toe te dienen. Ze zijn comfortabeler dan sondes met een grotere diameter, maar hebben als nadeel dat ze kunnen verstoppem door wat dikkere voeding of ‘papjes’ van gemalen medicatie, stroperige dranken en dergelijke. Dikkere sondes (Ch > 12) worden primair gebruikt om de maag leeg te pompen, of om te ontlasten en om bijvoorbeeld de zuurgraad in de maag te bepalen. Maar deze sondes zijn in principe ook geschikt om voeding en medicatie toe te dienen. PEG-sondes hebben meestal een grotere diameter dan neussondes, en geven minder verstoppingsproblemen, hetgeen terug te zien is in tabel 1. Belangrijk is te beseffen dat hoe kleiner de diameter, hoe groter de kans dat de sonde verstopt raakt. Soms wordt in veelgebruikte bronnen aangegeven welke Charrière minimaal nodig is voor toediening door de sonde. Bijvoorbeeld in de SmPC (*summary of the product characteristics*) van esomeprazolgranulaat (Nexium®) wordt aangegeven dat bij toediening via een sonde een Charrière 6 of groter moet worden gebruikt. Bij twijfel: probeer het zelf eens uit ‘op de keukentafel’.

Van welk materiaal is de sonde?

Sondes zijn gemaakt van PVC (polyvinylchloride), PUR (polyurethaan) of siliconenrubber. PVC is een stevig materiaal dat met weekmakers soepel wordt gehouden. Die weekmakers lossen in het zure milieu van de maag op, waardoor de sonde hard wordt en kan verbrossen. Tevens geeft verharding van PVC-sondes verhoogde kans op perforaties. Een PVC-sonde is dus weliswaar goedkoop en gemakkelijk in te brengen, maar kan niet langer dan 7 á 10 dagen in de patiënt blijven. PUR is soepeler materiaal waardoor het minder kans geeft op perforaties en comfortabeler is voor de patiënt dan PVC. Het inbrengen daarentegen is lastiger; meestal is een voerdraad nodig. Een PUR-sonde kan 6 – 12 weken in de patiënt blijven. Siliconenrubber is nog soepeler dan PUR maar moet altijd met een voerdraad worden ingebracht en is minder sterk. Het is goed bestand tegen maagsappen en kan langdurig blijven zitten. Het materiaal van de sonde is voor de apotheker van belang, omdat geneesmiddelen er interactie mee kunnen hebben. Clonazepamdruppels zijn vloeibaar en kunnen gemakkelijk door de sonde, maar deze zijn niet compatibel met PVC-sondes. Lipofiele geneesmiddelen zoals clonazepam, diazepam en tacrolimus adsorberen aan PVC, hetgeen kan leiden tot onderdosering. Omgekeerd kunnen lipofiele oplosmiddelen, zoals acetem in spironolacton drank FNA en fenobarbitaldrank FNA, ertoe leiden dat weekmakers uit PVC vrijkomen. PUR-sondes geven wat dat betreft minder problemen, want zijn inert, hoewel sommige eiwitten kunnen adsorberen aan onbewerkt PUR.

Hoe krijgt de patiënt sondevoeding?

De voeding die de patiënt via de sonde krijgt kan continu, cyclisch, per bolus of intermitterend worden gegeven. Dit is afhankelijk van de locatie van de distale tip van de sonde, de conditie van de patiënt en de mate waarin de patiënt enterale voeding verdraagt. Continue voedingen lopen langzaam druppelsgewijs in met een continue snelheid en hebben de voorkeur bij patiënten met een sondetip die in de dunne darm ligt en voor IC-patiënten die sondevoeding moeten krijgen. Nadeel is dat continue voedingen steeds kortdurend moeten worden onderbroken voor het toedienen van medicatie of medische interventies. Als de sondevoeding steeds moet worden gestopt en herstart om interacties met medicatie te voorkomen, dan kost dat het verzorgend personeel tijd. Tevens moet zo nodig de toediensnelheid van de voeding worden opgehoogd om per dag voldoende inname te garanderen, en er kunnen fouten worden gemaakt, vanwege de vele handelingen die moeten plaatsvinden (stoppen voeding, voorspoelen, medicatie toedienen, naspoelen, voeding herstarten met de

juiste snelheid, et cetera). Bij cyclisch voeden krijgt de patiënt druppelsgewijs voeding via de sonde gedurende een bepaald interval van 8 – 20 uur per dag. Dit gebeurt meestal 's nachts, zodat de patiënt overdag niet aan sondeapparatuur vastzit en wordt gestimuleerd tot orale inname overdag. Sondevoeding per bolus simuleert als het ware een normaal eetpatroon. De sondevoeding wordt dan gedurende korte intervallen meerdere malen per dag gegeven, meestal 4 – 6 keer per dag, met behulp van een spuit. Bolusvoedingen direct in de dunne darm worden niet goed verdragen dus dit wordt meestal alleen bij maagsondes gedaan. Intermittente toediening van sondevoeding is eigenlijk hetzelfde als per bolus, maar dan toegepast over een langere periode en druppelsgewijs zodat de patiënt meer tijd krijgt om tolerantie voor enterale voeding op te bouwen.

Medicatie mag in principe nooit aan sondevoeding worden toegevoegd, vanwege fysisch-chemische onverenigbaarheden, resulterend in verminderde absorptie van geneesmiddel en/of voedingsstoffen, verhoogd risico op verstoppingen van de sonde en potentiële microbiologische contaminatie. Bovendien is het onbekend hoeveel medicatie de patiënt heeft bereikt, als de sondevoeding wordt gestopt voordat de inhoud van de verpakking op is. Voor elektrolyten zoals natrium- en kaliumzouten, zou op de regel een uitzondering kunnen worden gemaakt, maar dan moet de oplosbaarheid van de zouten in de voeding gegarandeerd zijn. Voor calciumzouten en fosfaten geldt daarom juist dat ze niet met voeding mogen worden gemengd.

Als de apotheker antwoord heeft op bovengenoemde 5 vragen, dan is de volgende stap om te bedenken hoe de kenmerken van de sonde, de patiënt en het voorgeschreven geneesmiddel bij elkaar kunnen worden gebracht om tot een farmacotherapie te komen die verantwoord kan worden gered gemaakt voor toediening (VTGM) en worden toegediend.

VTGM

Als een tablet of capsule niet kan worden gegeven omdat een patiënt een sonde heeft én niet kan slikken langs de sonde, dan kan een alternatieve toedieningsroute of een alternatieve toedieningsvorm een optie zijn. Overigens, het tijdelijk staken van een therapie is soms ook mogelijk: ziekenhuispatiënten die gedurende een aantal dagen een sonde hebben, kunnen gedurende die paar dagen hun statine prima missen.

Alternatieve toedieningsroutes zijn bijvoorbeeld intraveneus, subcutaan, rectaal, transdermaal, nasaal (bijvoorbeeld de sumatriptan neusspray Imigran®), et cetera. Nadelen van parenterale toedieningsroutes zijn dat ze niet altijd handig zijn in de thuissituatie (infusen), pijn geven bij het prikken (denk aan kinderen) en risico geven

op infecties. Nadelen van rectale toediening is dat het als onprettig kan worden ervaren, dat mensen uit bepaalde culturen er moeite mee hebben en dat de afgifte onvoorspelbaarder en de werkingssnelheid langzamer kan zijn dan bij orale toediening. Nadelen van transdermaal als toedieningsroute is dat het even duurt voordat de werking maximaal is en dat van vele geneesmiddelen geen bestaande transdermale toedieningsvorm bestaat.

Alternatieve orale toedieningsvormen die weliswaar niet door de sonde kunnen, maar wel een alternatief kunnen zijn bij patiënten met een sonde, zijn bijvoorbeeld zuigtabletten. Alternatieve toedieningsvormen die wel via een sonde zouden kunnen worden toegediend, zijn poeders, granulaten (bijvoorbeeld esomeprazolgranulaat), dranken, druppels en injectievloeistoffen.

Vloeibare toedieningsvormen die door een sonde worden gegeven, moeten dun genoeg zijn (niet te viskeus) en niet te veel deeltjes bevatten (let op granulaten, suspensies) om verstopping van de sonde te voorkomen. Veel dranken zijn bovendien hyperosmolair en bevatten sorbitol. In de maag worden hyperosmolaire vloeistoffen verdund met maagsap voordat ze de dunne darm bereiken, maar direct toegediend aan de dunne darm worden hyperosmolaire vloeistoffen slecht verdragen (opgeblazen gevoel, misselijkheid, kramp, diarree). Ook als ze te snel via de maag worden gegeven, kunnen problemen als 'dumping' (de maag stort de gift snel na toedienen in de dunne darm) en diarree ontstaan. Het verdient daarom aanbeveling om hyperosmolaire vloeistoffen voor toediening te verdunnen met 10 – 30 ml tot maximaal 100 ml water. Sorbitol zit als zoetstof en als conserveermiddel in dranken, maar kan vanaf 10 g per dag tot een opgeblazen gevoel en buikkrimp leiden en in hoeveelheden > 20 g per dag osmotische diarree veroorzaken. De KNMP-Kennisbank adviseert daarom om niet meer dan 10 g sorbitol per dag toe te dienen. Vergeet niet bij patiënten die meerdere dranken via de sonde krijgen de hoeveelheden sorbitol op te tellen. En vraag zo nodig bij de producent van een product na hoeveel sorbitol erin zit, want dat staat lang niet altijd vermeld in de productinformatie. Naast viscositeit, osmolariteit en hoeveelheid sorbitol, is de pH van de vloeistof van belang. Hele zure dranken ($\text{pH} \leq 4$) zijn fysisch-chemisch niet verenigbaar met sondevoeding, omdat eiwitten dan denatureren waardoor klonten ontstaan die de sonde kunnen verstopen. Als toch een zure drank door de sonde moet worden gegeven, dan wordt geadviseerd om de sondevoeding te stoppen, de lijn te spoelen met minstens 30 ml water, dan de zure vloeistof te geven, weer te spoelen met water en daarna de sondevoeding te herstarten.

Bij het gebruik van injectievloeistoffen als alternatief door de sonde zijn een aantal factoren van belang:

- voorkom dat de injectievloeistof per ongeluk alsnog parenteraal gegeven wordt. Omdat de orale dosering vaak hoger is dan de intraveneuze dosering (vanwege de meestal lagere biologische beschikbaarheid bij orale toediening), leidt dit tot overdosering. Door een sondesysteem te kiezen waarop alleen specifiek daarvoor bedoelde spuiten kunnen worden aangesloten, die niet op intraveneuze toegangen passen, kan dit worden voorkomen (ENfit van Mediplast® bijvoorbeeld);
- let op de pH: het handboek Oralia VTGM (www.oralia.nl) houdt een pH aan van maximaal 8 om schade aan het maagdarmkanaal te voorkomen. Fenytoïne-injectievloeistof heeft een pH > 11 en is daarom niet geschikt voor oraal gebruik;
- de osmolariteit is relevant, want bij te hoge osmolariteit kan diarree ontstaan: verdunnen kan de osmolariteit verlagen;
- hulpstoffen zoals benzylalcohol, ethanol en propyleenglycol zijn ongewenst bij kinderen (zie www.cbg-meb.nl en www.ema.europa.eu voor richtlijnen en maximale dagelijkse doseringen);
- de smaak van de vloeistof kan van belang zijn, weliswaar alleen bij slikken langs de sonde: kaliumchloride oplossing voor infusie is bijvoorbeeld geschikt voor orale toediening, maar heel erg zout van smaak;
- tot slot zijn parenterale middelen vaak duurder dan orale, dus (helaas) kunnen de kosten en de vergoeding door de zorgverzekeraar de keuze beïnvloeden om een bepaald preparaat wel of niet te gebruiken.

Naast een alternatieve toedieningsroute of -vorm is een alternatieve farmacotherapie waar wel een bruikbare toedieningsvorm van bestaat natuurlijk ook een optie. Van nifedipine zijn bijvoorbeeld alleen tabletten met gereguleerde afgifte beschikbaar en zachte capsules met vloeistof erin, die niet mogen worden bewerkt. Amlodipine is dan een geschikt farmacotherapeutisch alternatief, omdat amlodipinetabletten mogen worden bewerkt en zelfs amlodipinedrank beschikbaar is. Let wel dat de amlodipinedosering equivalent moet zijn aan de nifedipinedosering en dat extra bloeddrukcontroles na een dergelijke omzetting nodig kunnen zijn.

Tot slot is het een optie om een bestaande toedieningsvorm te bewerken, bijvoorbeeld tabletten te vermalen, waardoor toediening door de sonde mogelijk wordt. De potentiële risico's bij vermalen zijn verlies van geneesmiddel, het aantrekken van vocht

door hygroscopische stoffen, een veranderde werking van het middel, verontreiniging en kruiscontaminatie door onhygiënische utensiliën, kans op verwisseling en risico op blootstelling van huid en luchtwegen voor degene die de bewerking uitvoert. Bovendien geldt bij vermalen of het verwerken van geneesmiddelen tot andere toedieningsvormen, dat het gebruik dan buiten de registratie valt (*unlicensed*), tenzij hierover iets in de registratietekstinformatie staat opgenomen, maar dat is (bijna) nooit het geval. Het bewerken van medicatie dient dus zorgvuldig te gebeuren. KNMP Oralia VTGM levert uitgebreide algemene informatie over de opties bij patiënten met een sonde, inclusief instructiefilmpjes voor de te volgen werkwijze. Daarnaast wordt voor elk geneesmiddel de geschikte bewerkingsmethode genoemd, inclusief geneesmiddelspecifieke bewerkings- en toedieningsinstructies. De geneesmiddelen dienen vlak voor toediening te worden bewerkt, dus er is geen rekening gehouden met eventuele ontleding van het geneesmiddel na bewerken. De opties zijn:

- capsule/sachet openmaken
 - dit is een optie voor harde capsules;
 - bij deze werkwijze wordt de capsule geopend (door de capsule-helften van elkaar te schuiven of de capsule open te knippen), waarna de inhoud in een klein plastic maatbekertje wordt gegoten. Daar wordt ongeveer 10 ml water aan toegevoegd en dan geroerd met een roerstaafje, waarna het kan worden opgezogen in een spuit. Als er restanten achterblijven, kan er nog wat water worden toegevoegd aan het maatbekertje en na roeren opnieuw in de spuit worden opgezogen;
 - zachte capsules mogen in principe niet worden bewerkt, hoewel het in de praktijk wel nodig kan zijn, zie casus 2 in het kader.
- verdunnen en opzuigen in een spuit
 - dit kan nodig zijn bij dikvloeibare dranken en suspensies;
 - de hoeveelheid drank of suspensie die nodig is, wordt al roerend gemengd met een gelijke hoeveelheid vers kraanwater en daarna opgetrokken in een spuit.
- fijnmaken in mortier of met tablettenvermaler (Pill mill®)
 - dit is een optie voor tabletten en dragees;
 - bij deze werkwijze wordt het geneesmiddel fijngemalen in een mortier en daarna naar een maatbekertje overgebracht of fijngemalen in een maatbekertje dat in een tablettenvermaler kan worden geplaatst. Aan het maatbekertje met poeder wordt ongeveer 10 ml water toegevoegd en dan geroerd met een roerstaafje. Aan de mortier wordt ongeveer 10 ml water

toegevoegd om na te spoelen en over te gieten in het maatbekertje. Het mengsel in het maatbekertje wordt geroerd en opgezogen in een spuit. Als er restanten achterblijven in het maatbekertje dan kan er nog wat water worden toegevoegd en na roeren opnieuw worden opgezogen in de spuit;

- de mortier en stamper danwel tablettenvermaler moeten worden gereinigd na gebruik.
- tablet uiteen laten vallen in water in een maatbekertje of in een spuit
 - dit is een optie voor (bruis)tabletten, granulaten en dragees, maar ook (geopende) capsules kunnen in een spuit worden gedaan om toedienen makkelijker te maken;
 - deze optie heeft de voorkeur, want geeft het minste verlies en het minste blootstelling voor de bewerker;
 - tablet uiteen laten vallen in een maatbekertje: bij deze werkwijze wordt ongeveer 20 ml in een maatbekertje gegoten en daarbij wordt de tablet gedaan. Vervolgens wordt geroerd met een roerstaafje totdat de tablet geheel uiteengevallen is. Dit kan enkele minuten duren. Dan kan het mengsel worden opgetrokken in een spuit. Als er restanten achterblijven, kan nog wat water worden toegevoegd aan het maatbekertje en na roeren opnieuw worden opgetrokken in de spuit;
 - tablet/dragee/capsule uiteen laten vallen in spuit: bij deze werkwijze wordt de tablet (of dragee of (inhoud van een) capsule) in bijvoorbeeld een 50 ml-spuit gedaan waar de zuiger is uitgetrokken. De zuiger wordt dan weer teruggeduwd (tot volumestreepje 10 ml), waarna ongeveer 20 ml handwarm water wordt opgetrokken. De spuit wordt vervolgens geschud tot de toedieningsvorm helemaal is uiteengevallen. Als er restanten achterblijven in spuit (of bekertje) dan kan nog wat water worden opgetrokken in de spuit.

Let op: het is van belang om altijd aandacht te besteden aan wat voor soort capsule of tablet de patiënt gebruikt en na te gaan of die wel of niet mag worden bewerkt. Gewone tabletten, gewone granulaten, kauwtabletten, dragees en filmomhulde tabletten met een suikerlaag ter maskering van vieze smaak mogen worden bewerkt. Bruisttabletten en –granulaat en ook disperseerbare tabletten zijn bedoeld om op te lossen danwel uiteen te laten vallen in water en kunnen dus worden bewerkt. Smelttabletten moeten uiteenvallen op de tong, maar mogen met vloeistof worden ingenomen en kunnen dus worden bewerkt. Sublinguale tabletten moeten onder

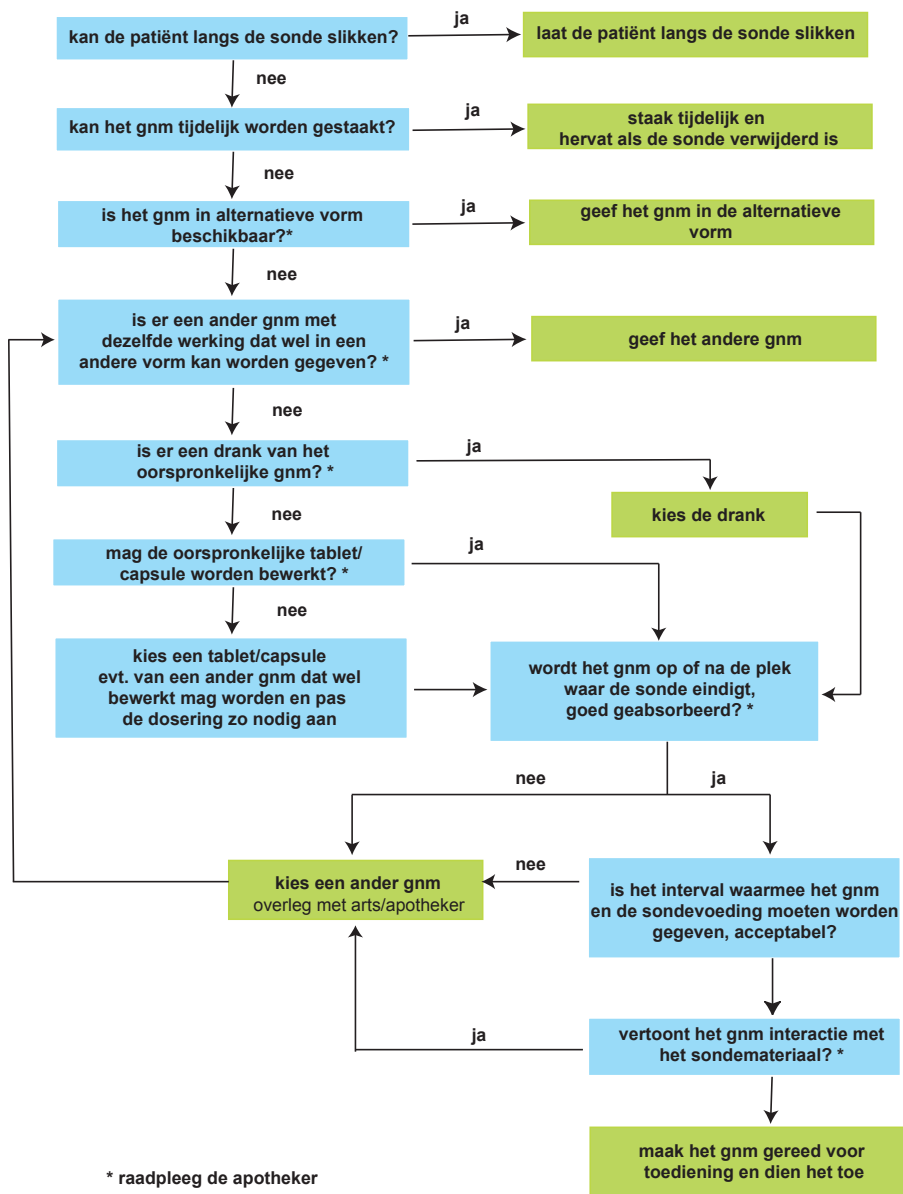
de tong oplossen, buccale tabletten in de wangzak. De werkzame stof wordt daar opgenomen. Bewerken en dan inslikken kan leiden tot onderdosering. Zuigtabletten mogen niet worden bewerkt en ingeslikt als ze hun werking lokaal in de mond moeten uitoefenen. Harde capsules mogen meestal worden geopend, maar de korrels mogen niet altijd worden vermalen. Zachte capsules bevatten een vloeistof en mogen niet worden bewerkt. Uitzonderingen daarop zijn echter denkbaar, zie casus 2 in het kader. Tabletten met gereguleerde afgifte mogen in principe ook niet worden bewerkt, omdat ze dan hun vertraagde afgiftepatroon verliezen. Als ze toch worden bewerkt dan moet het doseringsregime meestal worden aangepast: een lagere keerdosis om bijwerkingen bij piekspiegels te voorkomen en vaker per dag doseren om een constant therapeutisch effect te bewerkstelligen. Voor een voorbeeld: zie casus 1 in het kader. Ook maagsapresistente tabletten, -capsules en -granulaten mogen in principe niet worden bewerkt. Middelen zijn maagsapersistent zodat de werkzame stof pas in de darmen vrijkomt. Dit kan twee redenen hebben: de werkzame stof irriteert het maagslijmvlies of de werkzame stof verliest zijn werkzaamheid door de lage pH in de maag. Door maagsapresistente toedieningsvormen te bewerken, gaat de bescherming van de maagwand, respectievelijk de werkzame stof verloren. Maar uitzonderingen zijn denkbaar zoals in het eerdergenoemde voorbeeld waarbij esomperazoltabletten verpulverd door een duodenum- of jejunumsonde worden gegeven. Zoals gezegd is de manier van sondevoeden bij de toediening van medicatie van belang. Een voorbeeld is bij gebruik van sotalol. De SmPC van sotalol vermeldt een verminderde biologische beschikbaarheid tot ongeveer 20% wanneer het geneesmiddel tegelijk wordt toegediend met de maaltijd. De bijsluiter geeft aan dat tabletten sotalol beter niet tegelijk met de maaltijd kunnen worden ingenomen. Oralia.nl vermeldt daarom dat sotalol bij sondevoeding per bolus minimaal een half uur voor toediening van de sondevoeding moet worden gegeven en dat continue sondevoeding moet worden gestopt 1 uur voorafgaand aan tot een half uur na toediening van sotalol. Als kanttekening uit de klinische praktijk kan daar tegenin worden gebracht dat stopzetten van continue sondevoeding extra werk betekent en foutgevoelig is, zeker als sotalol in een tweemaaldaags regime wordt gebruikt. Sotalol heeft weliswaar een smalle therapeutische breedte, maar wordt gedoseerd op geleide van effect. In bepaalde situaties zou een afname van de biologische beschikbaarheid met 20% door gelijktijdige toediening van sotalol met continue sondevoeding in een ziekenhuis dus kunnen worden geaccepteerd. Andere middelen die bekend staan om hun interactie met sondevoeding zijn fenytoïne, carbamazepine, acenocoumarol en fluorochinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine). Zie verderop onder het kopje extra informatie voor een

verwijzing naar het overzichtsartikel van Williams dat deze interacties helder beschrijft, inclusief adviezen voor de praktijk (Williams, 2008). Daarnaast moeten sommige middelen op een lege maag worden ingenomen. Bij sondes die in de maag liggen, moet de voeding dan 15 minuten tot 1 uur voor toediening worden gestopt, en na 30 minuten tot 2 uur weer worden herstart. De adviezen over de duur waarmee de voeding voor en na toedienen van medicatie moet worden gestopt, verschillen per bron. Oralia.nl geeft voor levothyroxine bijvoorbeeld het volgende aan: bij bolus/intermitterende voeding levothyroxine 2 uur voor de voeding toedienen en bij continue voeding 1 uur voor de levothyroxine stoppen en 2 uur later hervatten. Micromedex® (een Amerikaanse geneesmiddeldatabank) meldt: stop sondevoeding voor optimale absorptie van levothyroxine zo lang mogelijk voor de gift en hervat de voeding minimaal 1 uur na de gift.

Om onverenigbaarheden tussen voeding en medicatie te voorkomen, is voor- en naspoelen een belangrijk aspect. In de meeste bronnen wordt aanbevolen met 15-30 ml water te spoelen voor en na elke geneesmiddelgift. Dit volume is groter dan het volume van de meeste sondeslangetjes waardoor de sonde goed wordt doorgespoeld. Bij patiënten met een vochtbeperking (bijvoorbeeld als gevolg van renale of cardiale aandoeningen) of bij kleine kinderen/neonaten, kan worden overwogen om met minder volume te spoelen. Als meerdere middelen op eenzelfde moment moeten worden gegeven, dan horen die één voor één te worden gegeven, waarbij tussendoor steeds wordt gespoeld met 5-10 ml water. Dit kan een uitdaging zijn bij patiënten die meerdere tabletten krijgen. Vaak wordt toch gekozen voor het gelijktijdig bewerken en toedienen. Er zijn voor zover bekend geen concrete data dat het mengen van verpulverde tabletten vlak voor toediening met wat water tot interacties leidt. Maar voor de zekerheid verdient gescheiden toediening de voorkeur.

Tot slot een algemeen praktisch punt: zorg ervoor dat een patiënt die plat ligt, liefst omhoogkomt/gebracht wordt tot een halfzittende houding (30 tot 40 graden) als de medicatie door de sonde wordt toegediend, dit ter voorkoming van aspiratie.

De landelijke multidisciplinaire richtlijn Neusmaagsonde van Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, 2011) wijdt een hoofdstuk aan het toedienen van medicatie door neusmaagsondes. De aanbevelingen zijn samengevat in een stroomschema dat een goed overzicht geeft van de te nemen stappen: zie figuur 2.



Figuur 2. Procedure voor toediening van medicatie bij een sonde (bron: Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, 2011).

gnm = geneesmiddel

Zowel dit stroomschema, als de KNMP Oralia VTGM, noemen de stap ‘overleg met apotheker’. Dat betekent dat handboeken en richtlijnen niet altijd het antwoord bevatten waar de dagelijkse praktijk om vraagt: het blijft een individuele patiënt

met een individueel probleem voor wie een zo goed mogelijke oplossing moet worden bedacht door de apotheker, in samenwerking met arts en verpleegkundige bijvoorbeeld. Zie de twee praktijkvoorbeelden in het kader.

Casus 1: venlafaxine.

Een mevrouw heeft 3 dd 37.5 mg venlafaxine retard capsules nodig door de sonde. In KNMP Oralia VTGM staat: capsule mag open, korrels heel innemen. Korrels heel laten, anders komt het geneesmiddel in één keer vrij; dit kan tot te hoge bloedspiegels leiden. De granules hebben een coating met cellulose-ethers (zoals ethylcellulose of hypromellose). Deze zwellen op in contact met water. De vertraagde afgifte berust op deze coating van de granules.

Omdat de korrels opzwellen bij contact met water lukt het niet om ze door de sonde te geven bij deze mevrouw. De retard capsules vervangen door de directe-afgiftetabletten is niet mogelijk vanwege langdurige leveringsproblemen.

Een andere optie is om de korrels te bevochtigen met een kleine hoeveelheid propyleenglycol (niet glycerol 85% of sorbitol 70%, omdat deze twee viskeuze vloeistoffen nog een aanzienlijke hoeveelheid water bevatten die wellicht toch nog voor ongewenste zwelling zorgt) en daarbij de sonde voor- en na te spoelen met een kleine hoeveelheid propyleenglycol. In totaal zo'n 25 gram propyleenglycol per dag. De patiënte blijkt de sonde gedurende een langere periode nodig te hebben. Op www.ema.europa.eu is te vinden dat de maximale dagelijkse dosis propyleenglycol 500 mg/kg is. Voor deze dame van 50 kg is de maximale dosis dus 25 gram propyleenglycol per dag.

Omdat chronisch gebruik van grote hoeveelheden propyleenglycol niet wenselijk is, vanwege bijwerkingen zoals depressie van het centrale zenuwstelsel, hemolyse, hyperosmolariteit en lactaatacidose, moet de apotheker een nieuwe oplossing bedenken.

Een drank bereiden blijkt een optie. Door fijngevreven venlafaxinekorrels af te wrijven met propyleenglycol en daar water aan toe te voegen ontstaat een waterdunne suspensie (7.5 mg/ml venlafaxine), die goed door de sonde kan worden gegeven. De hoeveelheid propyleenglycol die mevrouw krijgt, is door de verdunning met water veel lager. Het vertraagde-afgifte-effect van de korrels in de capsules is tenietgedaan. Dus ten opzichte van de korrels wordt de venlafaxine vanuit de drank sneller opgenomen en neemt de C_{\max} toe. Als daardoor bijwerkingen, zoals duizeligheid en slaperigheid ontstaan, dan kan de keerdosering worden verlaagd en de dagdosering meer verspreid over de dag worden gegeven.

Casus 2: isotretinoïne.

Een adolescent heeft isotretinoïne (Roaccutane) nodig door een sonde. Isotretinoïne capsules zijn zachte capsules die olie bevatten.

In het Pharmaceutisch Weekblad (PW) [nr 17, 2012] staat: zachte capsules bevatten een vloeistof en mogen niet worden bewerkt. Voor zachte capsules dient de apotheker een alternatief te bedenken.

In KNMP Oralia VTGM staat: capsule niet bewerken, heel innemen. De capsule bevat vloeistof die achterblijft bij bewerken. Overleg met arts/apotheker.

Isotretinoïne capsules zijn ingedeeld in gevaarsklasse 4, met CMR- en huidalert. Uit een praktisch onderzoek bleek dat capsules niet te openen zijn. Mogelijke alternatieven: geen.

Als apotheker kom je dan via Google (search: roaccutane feeding tube children hospital) op een protocol van het gerenommeerde St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA) (*vertaling*):

Als u dit geneesmiddel via een sonde (neusmaag-, maag-, of jejunumsonde) moet geven, gebruikt u een van deze twee methoden (draag handschoenen):

- methode 1: prik of snijd de capsule open. Trek de inhoud op met een spuit. Wees ervan bewust dat de gehele inhoud uit de capsule moet worden opgetrokken. Voeg vervolgens 1-5 ml MCT (*medium chain triglyceride*) sojaolie, saffloerolie toe in dezelfde spuit (in Nederland volstaat arachide- of sesamolie). Zwenk de spuit om de inhoud te mengen. Geef het mengsel door de sonde. Spoel de sonde goed met minimaal 30 ml melk of sondevoeding.
- methode 2: prik of snijd de capsule open. Knijp de vloeistof uit in 5-10 ml warme melk of sondevoeding. Trek het mengsel op in een spuit. Geef vervolgens het mengsel door de sonde. Spoel de sonde goed met minimaal 30 ml melk of sondevoeding.

Extra informatie over sondes

Het artikel 'Medication administration through enteral feeding tubes' van Williams (2008) geeft een goed overzicht van factoren die van belang zijn voor het toedienen van medicatie door sondes en geeft allerlei praktische tips. Veel informatie, zowel algemeen, als specifiek per geneesmiddel, is ook te vinden in het Handbook of drug administration via enteral feeding tubes (Pharmaceutical Press 3rd ed, 2015).

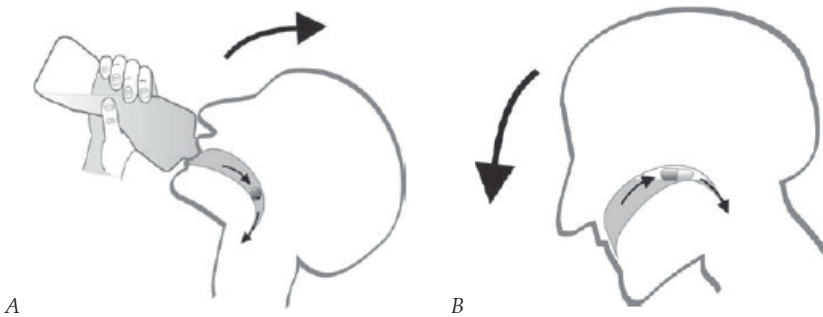
Slikproblemen

Slikken bestaat normaal uit vier fasen: de orale voorbereiding (voedsel kauwen, speeksel toevoegen en mengen met voedsel), de orale propulsie (de tong duwt het voedsel achterin de mondholte en in de farynx), de faryngeale fase (voedsel wordt door de farynx naar de oesofagus geduwd, waarbij de luchtweg tijdelijk wordt afgesloten) en de oesofagale fase (door middel van peristaltiek wordt voedsel door de oesofagus naar de maag gebracht). Slikproblemen (dysfagie) kunnen het gevolg zijn van disfunctioneren in een of meerdere van deze fasen. Slikproblemen kunnen resulteren in penetratie (materiaal komt in de larynx (strottenhoofd) terecht) en aspiratie (materiaal komt in de trachea terecht). De oorzaken van slikproblemen zijn talrijk. Verworven slikproblemen kunnen het gevolg zijn van neurologische aandoeningen zoals na een CVA (cerebrovasculair accident), de ziekte van Parkinson of dementie. Ze kunnen ook een chirurgische oorzaak hebben, bijvoorbeeld bij operaties in het gebied van hals- en nekwevels, bij hersentrauma en bepaalde soorten kanker. Daarnaast kan medicatie, die leidt tot een droge mond, sufheid / sedatie of extrapiramidale bijwerkingen, slikken negatief beïnvloeden. De gevolgen van slikproblemen zijn eveneens talrijk: dehydratie, gewichtsverlies, pneumonie als gevolg van aspiratie en dergelijke met als gevolg meer en langere ziekenhuisopnames, verhoogde mortaliteit en verminderde kwaliteit van leven.

Slikproblemen zijn niet zo zeer een ziekte als wel een symptoom. Met toenemende leeftijd, neemt het voorkomen van slikproblemen toe. Onder ouderen boven de 50 jaar rapporteert tot een op de vijf mensen last te hebben van slikproblemen. De prevalentie in verzorgingstehuizen is nog hoger: boven de 50%. Specifiek moeite met het slikken van orale medicatie heeft circa 15% van de 60-plussers. Maar ook kinderen ervaren slikproblemen, zeker daar waar het medicatie betreft. De incidentie van slikproblemen als gevolg van ziekte is afhankelijk van de soort aandoening: circa 80% van de patiënten ervaart slikproblemen na een CVA, 30% van de patiënten met de ziekte van Parkinson, 30% van de patiënten met multiple sclerose, en 10-60% van de demente patiënten, afhankelijk van de vorm van dementie. Coördinatie van ademhaling en slikken is bij COPD-patiënten ook vaak aangedaan (prevalentie circa 30%). Denk daarnaast aan patiënten in de palliatieve fase, liggende patiënten, patiënten die misselijk zijn, bijvoorbeeld als gevolg van maagdarmaandoeningen of cytostatica, psychiatrische patiënten die niet willen slikken en patiënten met een verstandelijke beperking. Het is van belang om bij al dit soort patiënten bedacht te zijn op moeilijkheden met het innemen van medicatie. Dat komt namelijk de kwaliteit van leven en therapietrouw niet ten goede. Bovendien is aangetoond dat bij mensen met

dysfagie vaker fouten worden gemaakt bij het toedienen van medicatie (grofweg 20% vs. 5%) (Lancaster, 2015; Mc Gillicuddy *et al*, 2016).

Als basis kan een goede sliktechniek uitkomst bieden bij moeite met innemen van orale medicatie zoals tabletten en capsules. Een Duitse studie heeft twee manieren om pillen te slikken bij ruim 150 volwassenen met elkaar vergeleken: de 'flesjes-watermethode' (A) en de 'hoofd-voorovermethode' (B), zie figuur 3.



*Figuur 3. Twee manieren om tabletten makkelijk te slikken (bron: Schiele *et al*, 2014).*

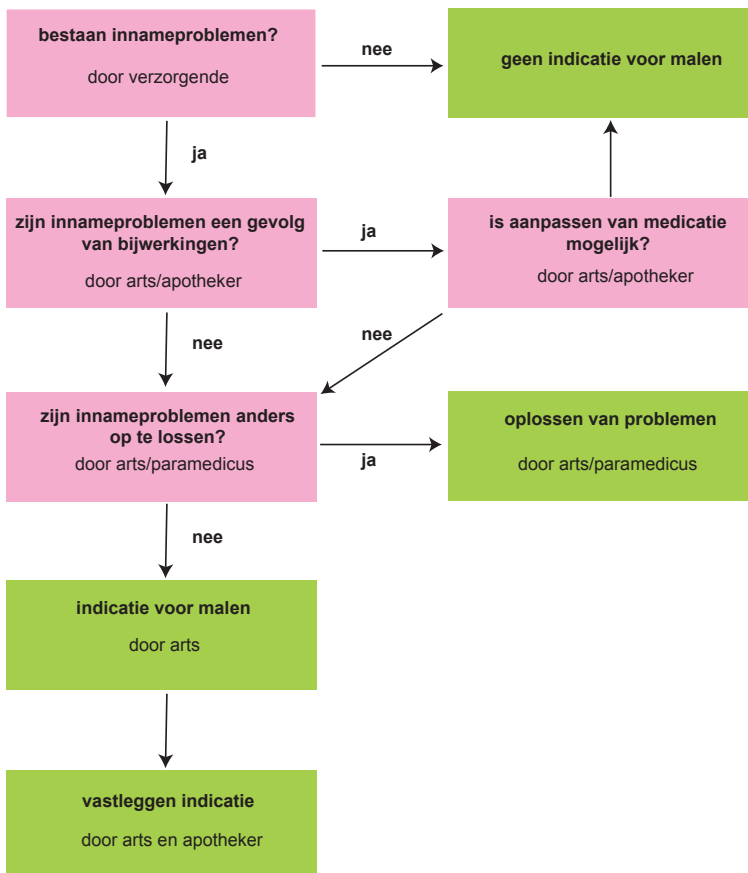
Bij de flesjes-watermethode legt de patiënt de pil op de tong en zet een flesje water aan de mond. Met een slok water, zonder lucht, spoelt de patiënt de pil naar binnen.

Bij de hoofd-voorovermethode legt de patiënt de pil op de tong en neemt een slokje water, kantelt de kin naar de borst en slikt dan pas door. Beide technieken bleken het slikken makkelijker te maken voor grote en hele grote tabletten en capsules. De flesjes-watermethode werd door bijna 90% van de deelnemers als relevante verbetering beschouwd, de hoofd-voorovermethode door bijna 100% (Schiele *et al*, 2014).

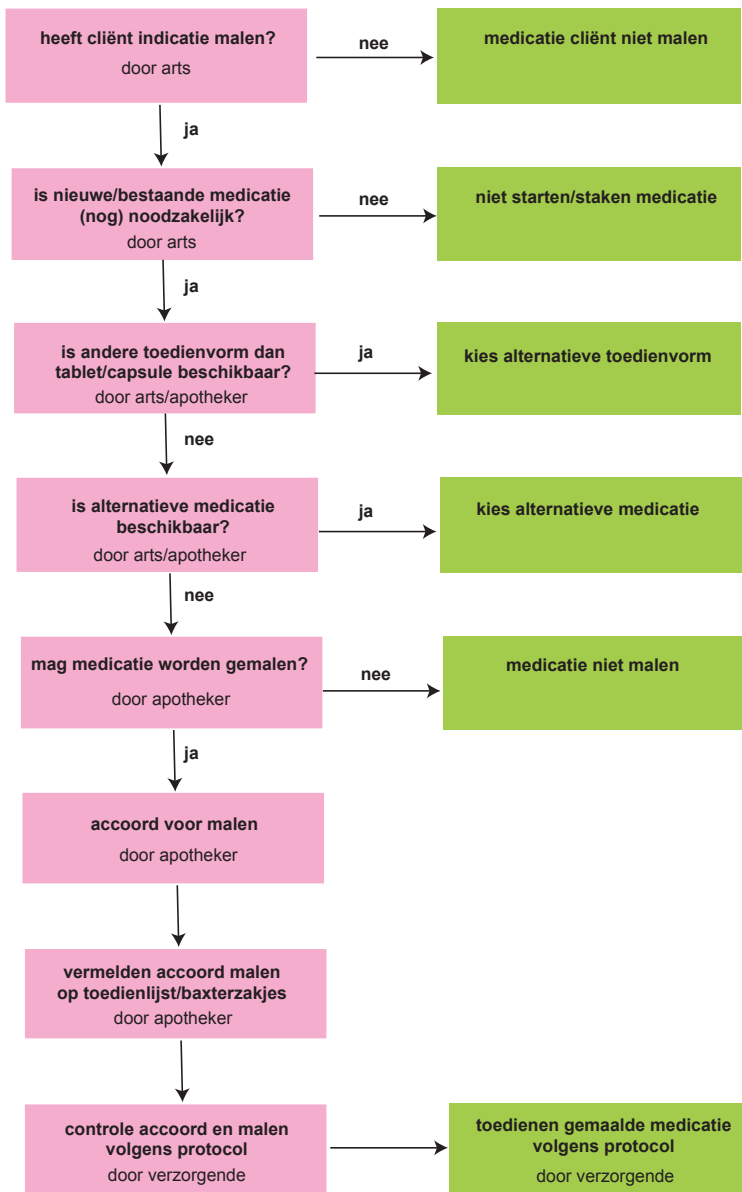
Als slikken van orale medicatie, ondanks een goede sliktechniek, een probleem is, dan kunnen orale toedieningsvormen worden bewerkt. Een recente *systematic review*, over de prevalentie van slikproblemen en de bewerking van orale medicatie bij ouderen (≥ 60 jaar), noemt slechts drie studies (2 Australische en 1 Britse studie), die een uitspraak doen over hoe vaak orale medicatie wordt bewerkt: bij 20% van de patiënten en bij 25 – 30% van de medicatie in een instelling. In verpleeghuizen in Nederland blijkt dat 60% van de tabletten wordt gemalen. In Nederlandse verzorgingstehuizen zelfs 70%. Dit zegt dus niets over patiënten in het ziekenhuis en in de thuissituatie, maar er zijn onderzoeken die percentages tot 60% vermelden in de thuissituatie. Bovengenoemde drie studies gaan ook in op hoe de medicatie wordt bewerkt. Genoemd worden het openen van capsules en het vermalen van tabletten met behulp van mortier en stamper, tussen twee lepels of met een tablettenvermaler (*pill-crushing device*). Als meerdere medicijnen voor een patiënt moesten worden bewerkt, dan gebeurde dat in

alle gevallen voor alle medicijnen tegelijk. In circa 80% van de gevallen werd gebruik gemaakt van hetzelfde hulpmiddel voor verschillende patiënten, waarbij slechte hygiëne, spillage, verlies van medicatie en kruiscontaminatie werd geobserveerd in nagenoeg alle gevallen (Mc Gillicuddy *et al*, 2016).

Het Nederlands Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik heeft in 2009 een Handreiking Malen voor zorginstellingen uitgebracht. Deze handreiking bevat een plan van aanpak voor het ontwikkelen en implementeren van een procedure voor het malen van medicatie op een verantwoorde manier. Met betrekking tot bovenstaande issues adviseert de handreiking altijd eerst vast te stellen of malen nodig is, vervolgens eventuele alternatieven voor malen te zoeken en tot slot, als de apotheker concludeert dat malen onoverkomelijk is, de medicatie te malen en toe te dienen volgens een vastgesteld protocol. Zie in figuur 4 en 5 de stroomschema's en de rol van de apotheker daarin.



Figuur 4. Voorbeeldprocedure voor de indicatiestelling (bron: IVM, 2009).



Figuur 5. Voorbeeldprocedure voor het malen van geneesmiddelen (bron: IVM, 2009).

Ook KNMP Oralia VTGM levert informatie. Bij slikproblemen wordt bij voorkeur gekozen voor een andere orale toedieningsvorm (drank, dispergeerbare tablet, bruistablet, smelttablet), een andere toedieningsroute (rectaal, transdermaal) of

een farmacotherapeutisch alternatief. Maar als dat niet kan, dan kunnen dezelfde bewerkingsmethoden worden toegepast als hierboven vermeld in het deel over VTGM bij sondes. Het verschil is dat bij slikproblemen niet altijd hoeft te worden opgetrokken in een spuit, maar direct vanuit het maatbekertje kan worden ingenomen. En bij uiteen laten vallen in een spuit geldt: het mengsel kan direct rustig in de wangzak worden gespoten of eerst in een bekertje worden gedaan. Een voorbeeld is als het niet lukt om slaapmedicatie, zoals temazepam tabletten, ondanks kapot kauwen ervan, in te nemen. Dan kan gedacht worden aan: 1) eenzelfde soort middel, maar dan als vloeibare toedieningsvorm, dus makkelijker te slikken (bijvoorbeeld clonazepamdruppels of midazolam injectievloeistof oraal), of 2) een andere toedieningsroute (bijvoorbeeld diazepam rectiole of temazepam capsule rectaal of midazolam subcutaan). Bij het wijzigen van werkzame stof, toedieningsvorm en/of toedieningsroute is het belangrijk om met twee factoren rekening te houden: smaak en farmacokinetiek.

Een geneesmiddel innemen in verpulverde (na kauwen of vermalen), gesuspenderde (na uiteen laten vallen in water) of opgeloste vorm (als injectievloeistof), stelt de patiënt bloot aan de vaak bittere smaak. Dat is onprettig voor de patiënt, zeker als die vaak en veel medicatie in moet nemen, en het bevordert de therapietrouw dus niet. Om de vieze smaak te camoufleren, kan het helpen om mengsels met bijvoorbeeld yoghurt, vla, appelmoes of limonade te maken. Dan is het wel van belang om aandacht te besteden aan interacties tussen voeding en medicatie enerzijds en voeding en patiënt anderzijds: calciumzouten in voeding kunnen de absorptie van levothyroxine verminderen (interactie tussen voeding en medicatie) en meervoudig dagelijks gebruik van suikerhoudende limonades en appelmoes voor kleine kinderen en diabetespatiënten is ook niet ideaal (interactie tussen voeding en patiënt). Stabiliteit, werkzaamheid, oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid van medicatie kan door voeding worden beïnvloed. De farmaceutische industrie zou hier meer proactief mee om kunnen gaan door hierover in bijsluiters meer informatie op te nemen. Andere mogelijkheden zijn het maken van tabletten die makkelijker te slikken zijn, dus kleiner en filmomhuld, of als combinatiepreparaat om het aantal keer slikken terug te kunnen brengen. Ook zou het helpen als vaker vloeibare toedieningsvormen op de markt komen, die ook nog eens beter van smaak zouden zijn. De orale suspensie van flucloxaciline is voor kinderen een schijnbaar fijn alternatief voor de capsules, maar zo vies van smaak dat kinderartsen het liever niet voorschrijven. De farmaceutische industrie moet extra stappen zetten (in het productieproces, qua onderzoek en dergelijke) en tijd investeren om dit voor elkaar te krijgen. Niet alleen de farmaceutische industrie, maar ook zorgverzekeraars spelen een rol in de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor

individuele patiënten. Als een bepaald middel of een individuele bereiding niet wordt vergoed, dan komt dat farmacotherapie op maat voor de patiënt niet van de grond. Het wijzigen van werkzame stof, toedieningsvorm en/of toedieningsroute van een farmacotherapie, kan leiden tot een veranderde farmacokinetiek. Bij het omzetten van een slaapmiddel is de halfwaardetijd van belang. Als die te lang is, dan is de patiënt de volgende ochtend nog te veel onder invloed ervan, hetgeen leidt tot sufheid en valrisico: temazepam ($t_{1/2el}$ 7-11 uur) vs. clonazepam ($t_{1/2el}$ 30-40 uur). Bij het omzetten van een vaste naar een vloeibare toedieningsvorm geldt bovendien dat de werkzame stof mogelijk sneller en meer volledig wordt opgenomen en kan het dus nodig zijn de dosis te verlagen (tablet vs. injectievloeistof). Een andere toedieningsroute gebruiken, leidt potentieel tot een andere absorptie en biologische beschikbaarheid: rectaal geeft vaak een minder snelle absorptie vanwege het geringere vloeistofvolume om in op te lossen en het kleinere oppervlakte in het rectum voor opname.

Farmacokinetisch onderzoek helpt om inzicht te krijgen in inzet van alternatieven bij slikproblemen. Slikkerveer en collega's onderzochten de farmacokinetiek van levetiracetamzetabletten, bereid uit levetiracetamtabletten, bij gezonde vrijwilligers (Slikkerveer *et al*, 2010). De AUC van de zetpil blijkt niet significant te verschillen van die van de tablet ($P = 0.557$), maar de absorptie vanuit de zetpil is wel trager ($t_{max} = 190$ vs. 78 min) en de maximale concentratie die wordt bereikt, is ook lager (C_{max} 7.56 vs. 11.65 mg/l). De bijwerkingen verschillen weinig. Omdat de biologische beschikbaarheid tussen tablet en zetpil niet verschilt, kan de dosering gelijk blijven, waardoor omzetten makkelijk is. Eventueel kan de plasmaconcentratie van levetiracetam worden bepaald. Handig is om voor de omzetting al een recente dalspiegel van het geneesmiddel te hebben (dus bij gebruik van de tablet), zodat de dalspiegels bij gebruik van de zetpil daartegen kunnen worden afgezet (Slikkerveer *et al*, 2010).

Een ander voorbeeld is het bio-equivalentie onderzoek van Jongbloed-de Hoon en collega's. Zij onderzochten de farmacokinetische effecten van het innemen van een vermalen tablet elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (Stribild®, STB) in combinatie met sondevoeding of een gestandaardiseerd ontbijt. STB is een groot tablet, dus moeilijk in te nemen, en bevat bovendien elvitegravir, waar kationen zoals Ca^{2+} uit (sonde)voeding aan binden en zo tot een lagere absorptie kunnen leiden. In dit onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleek dat een vermalen STB-tablet samen met sondevoeding bio-equivalent is aan het innemen van een hele STB-tablet met gestandaardiseerd ontbijt (de referentiebehandeling), met betrekking tot AUC en C_{max} . Ook bleek dat een vermalen STB-tablet met gestandaardiseerd ontbijt versus een hele

STB-tablet met gestandaardiseerd ontbijt (de referentiebehandeling) bio-equivalent is met betrekking tot AUC, maar niet met betrekking tot C_{\max} . De C_{\max} van elvitegravir ligt hoger en de C_{\max} van cobicistat en tenofovir juist lager bij de vermalen tablet. Een hogere C_{\max} kan leiden tot bijwerkingen, een lagere C_{\max} tot verminderde werking en resistentie. Deze verschillen zijn echter minimaal en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Tijdens het onderzoek zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Conclusie voor de dagelijkse praktijk is dus dat STB kan worden vermalen (Jongbloed-de Hoon *et al*, submitted).

Dit zijn slechts twee voorbeelden van dit soort onderzoeken. Het is belangrijk dat dit soort onderzoeken blijven plaatsvinden, zodat de vele patiënten met sondes en slikproblemen zo goed als mogelijk *evidence based* kunnen worden behandeld.

Extra informatie over slikproblemen

De KNMP ondersteunt de patiënt en apotheker met een toolkit Slikproblemen. Patiënten weten vaak niet dat de apotheker kan helpen bij slikproblemen en de apotheker is dan niet op de hoogte van het probleem. De toolkit bestaat uit een poster, flyer en dia voor de apotheekdisplay. Zie www.knmp.nl/toolkit. Daarnaast zijn er allerlei richtlijnen van verschillende medische disciplines op internet te vinden: de richtlijntekst Dysfagie op oncoline, de richtlijn Dysfagie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie, de richtlijn Dysfagie van de Nederlandse Vereniging voor KNO en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied, de richtlijn Slikproblemen van de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen, de richtlijn Slikproblemen bij verpleeghuisbewoners van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie.

Nieuwe ontwikkelingen

De aandacht voor toediening van geneesmiddelen verwerkt in een *oral thin film* (OTF) neemt toe. *Thin film drug delivery* wil zeggen dat een farmacon wordt verwerkt in een mucoadhesief buccaal of orodispersief laagje van polymeren. Eerstgenoemde wil zeggen dat de film in de mondholte wordt geplakt waarna het farmacon oplost en lokaal of systemisch werkt. Een orodispersieve film wordt onder de tong geplakt. OTF's hebben voordelen van tabletten, zoals een precieze dosis en gemakkelijke toediening, in combinatie met voordelen van vloeibare toedieningsvormen, zoals makkelijk door te slikken en een snelle biologische beschikbaarheid. Er zijn verschillende subtypes: *flash release*, *mucoadhesive melt-away* en *mucoadhesive sustained-release wafers*. De verschillende subtypes en hun farmaceutische eigenschappen staan beschreven in een recent PW-artikel over OTF's (Bakr *et al*, 2016). Voor patiënten met slikproblemen bieden

OTF's een mogelijkheid om toch oraal geneesmiddelen te kunnen innemen. Zie voor uitgebreide uitleg Bala R *et al*, 2013.

Omdat pasgeborenen en kinderen min of meer per definitie moeite hebben met slikken, is vanuit de World Health Organization (WHO) permanent aandacht voor de ontwikkeling van toedieningsvormen die geschikt zijn voor hen. Tot een paar jaar geleden had de ontwikkeling van vloeibare toedieningsvormen de voorkeur. Er vindt echter een verschuiving plaats naar een voorkeur voor vaste toedieningsvormen. Dit vanwege de houdbaarheids-/stabiliteitsproblemen en hoge transport- en opslagkosten die gepaard gaan met vloeibare middelen. Interessant is de ontwikkeling van vaste 'multipartikel'-toedieningsvormen zoals minitablietjes en granulaten, dispergeerbare toedieningsvormen en vaste toedieningsvormen die op eten kunnen worden gestrooid. Ook spenen met een geneesmiddelreservoir en doseerlepels gevuld met vloeibaar geneesmiddel zijn voorbeelden van toedieningsvormen die bij slikproblemen een oplossing kunnen zijn (Ivanovska *et al*, 2014).

Weliswaar niet een hele nieuwe ontwikkeling, maar qua concept wel interessant om te noemen is de slikgel Gloup (www.gloup.nl). Een patiënt legt de tablet of capsule die hij moet slikken op een lepel, knijpt wat van deze slikgel met kersensmaak erop en neemt dat in. Een volle theelepels (5 ml) is voldoende. Volwassenen kunnen de gel onbeperkt gebruiken, voor kinderen onder de 6 jaar wordt een maximum van 3 doses per dag aangeraden. Omdat er carrageen in de gel zit, kunnen bij langdurig gebruik gastro-intestinale bijwerkingen ontstaan, met name flatulentie en diarree. Wetenschappelijk onderzoek naar deze gel bij patiënten of de biologische beschikbaarheid van de farmaca is niet bekend. In het PW is er wel meerdere keren aandacht aan besteed.

Een ontwikkeling op een meer organisatorisch niveau is het instellen van een multidisciplinair 'slikteam' of 'sondeteam'. In België heeft een team bestaande uit een radioloog, een KNO-arts, een thoraxchirurg, een logopedist, een neuroloog en een internist-geriater (helaas geen apotheker) van 1996 - 2002 400 ambulante patiënten met chronische slikproblemen behandeld. Waar nodig werd een tandarts of kinderarts geconsulteerd. De doelstellingen waren de veiligheid en het comfort van het slikken te verbeteren, de patiënten zo mogelijk opnieuw peroraal te laten eten en advies te verlenen over eventuele sondes. Daarnaast waren doelen om de kennis in het team te bundelen en patiënten een plaats te bieden waar zij beoordeeld en geholpen kunnen worden. De voornaamste interventies van het team staan in tabel 2. Te zien is dat bij ongeveer een vijfde van de patiënten de medicatie is aangepast. Het ging hier om toevoegen van protonpompremmers als antirefluxtherapie, het stoppen van medicatie die xerostomie uitlokt (zoals anticholinergica), het stoppen van medicatie die dysfagie

als bijwerking heeft (zoals antipsychotica), en het stoppen van medicatie die slokdarm- of farynxletsel kan veroorzaken (zoals ijzer-, ascorbinezuur- of kaliumpreparaten). Een apotheker aan een dergelijk team toevoegen zou mogelijk aanvullende interventies hebben gegeven rondom alternatieve toedieningsvormen, manieren van bewerken van medicatie, de wijze van toedienen van de medicatie et cetera.

voornaamste interventies	aantal patiënten (%)*
dieet en houding aangepast	164 (41)
logopedische begeleiding begonnen	144 (36)
medicatie aangepast	76 (19)
reeds gevolgde therapie gecontinueerd	76 (19)
chirurgische ingreep verricht	32 (8)
naar tandarts of stomatoloog verwezen	24 (6)
patiënt gerustgesteld; geen verdere therapie vereist	24 (6)

Tabel 2. Aard van de therapie van 400 patiënten met chronische slikstoornissen die waren verwezen naar een multidisciplinair team, 1996/'02, Universitaire Ziekenhuizen Katholieke Universiteit Leuven (bron: Dejaeger en Goeleven, 2005).*

* er konden meer behandelingen per patiënt worden aangegeven, waardoor het totaal meer dan 100% is.

Conclusie

Patiënten met een sonde of slikprobleem vormen een uitdaging voor de apotheker: enerzijds omdat het niet vanzelfsprekend is dat de apotheker op de hoogte wordt gebracht als een patiënt een sonde of slikprobleem heeft, anderzijds omdat de apotheker vele factoren moet samenbrengen om bij deze patiënten tot een goede farmacotherapie te komen die op een verantwoorde manier voor toediening gereed kan worden gemaakt en toegediend. De apotheker moet eigenschappen die betrekking hebben op de patiënt, de sonde, de sondevoeding en de voorgeschreven medicatie combineren met zijn kennis over eventuele alternatieve medicatie, alternatieve toedieningsvormen, verenigbaarheden, bereiden en bewerken van medicatie, inclusief bescherming van de uitvoerder, eventueel veranderde farmacokinetiek na bewerking, veranderde vergoeding et cetera. Structurele samenwerking tussen en continue aandacht voor kennisverbetering bij de patiënt, diverse behandelaars en apothekers, liefst ondersteund door ICT, die de communicatie tussen de partijen vergemakkelijkt, zouden kunnen helpen deze uitdagingen het hoofd te bieden.

Referenties

- Akkersdijk WL, Vos A, van der Werken C.** Voedingssondes voor sondevoeding. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142: 557-561.
- Bakr S, van Berkel PI, Deben DS.** *Thin film*: nieuwste toediening van orale geneesmiddelen. Pharm Weekbl 2016; 151: 10-11.
- Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S.** Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. Int J Pharm Investig 2013; 3: 67-76.
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.** www.cb-g-meb.nl, geraadpleegd juli 2016.
- Dejaeger E en Goeleven A.** Een multidisciplinaire raadpleging voor patienten met chronische slikstoornissen; de eerste ervaringen, 1996/'02 te Leuven. Ned Tijdschr Geneesk 2005; 149: 251-256.
- European Medicines Agency.** www.ema.europa.eu, geraadpleegd juli 2016.
- Gloup®.** www.gloup.nl, geraadpleegd juli 2016.
- Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK.** Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. Pediatrics 2014; 134: 361-72.
- Joos E, Verbeke S, Mehuys E, Van Bocxlaer J, Remon JP, Van Winckel M, Boussey K.** Medication administration via enteral feeding tube: a survey of pharmacists' knowledge. Int J Clin Pharm 2016; 38: 10-15.
- Jongbloed-de Hoon M, Colbers A, Velthoven-Graafland K, Duisenberg-van Essenberg M, Kruijssen M, Abbink E, van Crevel R, Burger D.** Bio-equivalentie onderzoek van een vermalen tablet elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir (Stribild®) in combinatie met een gestandaardiseerd ontbijt of sondevoeding. *Submitted*.
- Koninklijke Nederlands Maatschappij ter bevordering der Pharmacie.** Oralia VTGM www.oralia.nl, geraadpleegd juli 2016.
- Lancaster J.** Dysphagia: its nature, assessment and management. Br J Community Nurs 2015; Suppl Nutrition: S28-32.
- Mc Gillicuddy A, Crean AM, Sahm LJ.** Older adults with difficulty swallowing oral medicines: a systematic review of the literature. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 141-151.
- Nederlands Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik.** Handreiking Malen voor zorginstellingen. 2009. www.medicijngebruik.nl, geraadpleegd juli 2016.
- Schiele JT, Schneider H, Quinzler R, Reich G, Haefeli WE.** Two techniques to make swallowing pills easier. Ann Fam Med 2014; 12: 550-552.
- Slikkerveer M, van Rossum L, Krings AWH.** De farmacokinetiek van levetiracetam na rectale toediening bij gezonde vrijwilligers. PW Wetenschappelijk Platform 2010; 4: 151-153.

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland. Landelijke multidisciplinaire richtlijn Neusmaagsonde. 2011. www.venvn.nl, geraadpleegd juli 2016.

White R en Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. Londen, Pharmaceutical Press 3rd edition, maart 2015.

Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 2347-2357.

