

Farmaceutische ontwikkeling van intraveneuze toedieningsvormen voor de experimentele cytostatica imexon en ES-285

M.W.J. den Brok^{a,*}, B. Nuijen^b en J.H. Beijnen^{b,c}

^a Afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek, VU medisch centrum, Amsterdam.

^b Apotheek Slotervaartziekenhuis/Het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^c Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: mwj.denbrok@vumc.nl.

Kernpunten

- Voor klinisch onderzoek in fase I en II zijn intraveneuze toedieningsvormen ontwikkeld voor de cytostatica imexon en ES-285.
- Chromatografische methoden en massaspectrometrische analyse zijn benut om structuurvoorstellen te doen voor degradatieproducten van imexon.
- De robuustheid van de stabiliteitsindicerende analysemethode voor ES-285 is bepaald met *design of experiments*.
- Het chemisch instabiele imexon is vanuit dimethylsulfoxide gevriesdroogd om stabiliteit gedurende het productieproces te waarborgen.
- De oplosbaarheid van ES-285 is vergroot met de hulpstof hydroxypropyl- β -cyclodextrine.

Imexon en ES-285 (figuur 1) zijn twee nieuwe cytostatica die zich in fase I en II van klinisch onderzoek bevinden. Voor de uitvoering van dit klinische onderzoek is het noodzakelijk over een geschikte toedieningsvorm te beschikken. Bij experimentele cytostatica gaat de voorkeur uit naar een intraveneuze toedieningsvorm. Hiermee wordt volledige biologische beschikbaarheid verkregen én de toediening van deze in potentie zeer toxische stoffen kan direct worden gestopt of aangepast in geval van acute toxiciteit. Daarnaast is de doseringsflexibiliteit van groot belang om dosisescalatie mogelijk te maken. Bij intraveneuze toedieningsvormen zijn oplosbaarheid en stabiliteit van het middel in het vehikel essentieel. Het gebruikte vehikel mag echter geen aanleiding geven tot toxiciteit. Verder dienen pijn en irritatie bij injectie of infusie zo veel mogelijk voorkomen te worden.

In tabel 1 staat een overzicht van de stappen in de ontwikkeling van een intraveneuze toedieningsvorm (afgeleid van [1]). De wetenschappelijk interessante (deel)stappen in het ontwikkelingsproces van de toedieningsvormen van imexon en ES-285 zijn in verschillende artikelen gepubliceerd en maken deel uit van het proefschrift *Pharmaceutical development of selected novel anticancer agents: from drug substance to dosage form* [2]. In dit artikel wordt een aantal van deze (deel)stappen kort uitgelicht, met steeds een verwijzing naar de achterliggende artikelen waar de geïnteresseerde lezer een vollediger beschrijving kan vinden.

Abstract

Pharmaceutical development of intravenous preparations of the experimental cytostatic agents imexon and ES-285

Objective

The pharmaceutical development of the experimental anticancer agents imexon and ES-285.

Design and methods

The pharmaceutical development of a novel anticancer agent consists of characterization of the compound and development of analytical methods (amongst which a stability-indicating assay), formulation issues like solubilization and stabilization, development and validation of a production process, stability studies of the pharmaceutical product, stability and compatibility studies with administration systems, and biocompatibility studies. For two promising novel compounds, imexon and ES-285, several steps on this route are highlighted and discussed.

Results and conclusion

For the novel anticancer agents imexon and ES-285, intravenous formulations were developed successfully and used to evaluate these drugs in clinical trials.

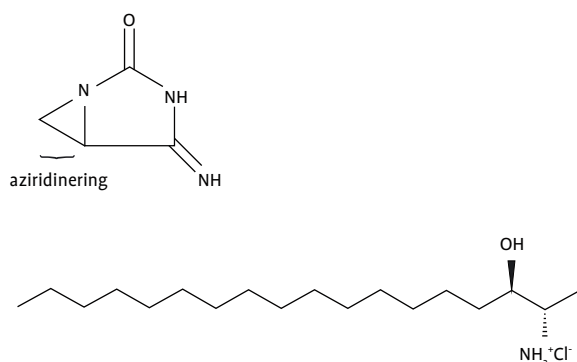
PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(5):112-117

Imexon

Imexon is een derivaat van het cytotoxische aziridine 2-cyanoaziridine-1-carboxamide. Imexon werd begin jaren negentig gezien als een kandidaat voor de behandeling van aids, maar in recentere preklinische trials bleek imexon significante antitumoractiviteit te hebben tegen onder meer multipel myeloom. Het werkingsmechanisme van imexon is nog niet geheel opgehelderd, maar waarschijnlijk bindt de aziridinegroep van imexon aan cysteïneresiduen in cellulaire thiolen. De antioxidante werking van deze thiolen zou op deze manier verstoord worden, waardoor reactief zuurstof zich kan ophopen en celschade en apoptose kunnen optreden. Inmiddels heeft imexon de weesgeneesmiddelstatus gekregen voor de behandeling van pancreas- en ovariumkanker (EMA en FDA) en voor multipel myeloom en gemetastaseerd maligne melanoom (FDA). Hierdoor wordt de verdere ontwikkeling van imexon sterk (financieel) ondersteund. Imexon wordt op dit moment getest in combinatie met gemcitabine bij patiënten met onbehandelbare pancreaskanker en in combinatie met dacarbazine voor gemetastaseerd maligne melanoom (fase-I- en -II-studies).

Figuur 1

Molecuulstructuur van imexon (boven) en ES-285 (onder)

**Tabel 1**

Stappen in de farmaceutische ontwikkeling van een parenterale toedieningsvorm

- Karakterisering van de grondstof (inclusief ontwikkeling van analytische methoden)
- Farmaceutische formulering
- oplosbaarheid
 - stabiliteit
- Productieproces (inclusief validatie)
- Stabiliteitsstudies
- stabiliteit van het farmaceutische product
 - stabiliteit in en compatibiliteit met toedieningssystemen
- Biocompatibiliteitsstudies

Tabel 2

Aanwezigheid van imexon en ontledingsproducten (genummerd P1-P5) in de imexon-oplossing voor (referentiestandaard) en na blootstelling aan hitte, zuur, of alkalische condities gedurende 30 minuten of aan oxidatie gedurende 10 minuten (chromatografisch; %)

Product	Relatieve retentietijd	Referentiestandaard	Zuur	Base	Hitte	Oxidatie
P1	0,83	0,1	5,5	0,7	10,2	0,9
Imexon	1,0	99,8	0,0	36,0	14,7	23,3
P2	1,2	–	–	0,6	–	1,7
P3	1,3	–	4,4	0,3	–	–
P4 (BM41.209)	1,9	0,1	33,7	0,5	6,3	0,2
P5 (BM41.237)	3,0		0,1	–	0,2	–

Ontwikkeling analysemethode: aantonen degradatieproducten

Tijdens de ontwikkeling van een toedieningsvorm is het van belang een stabiliteitsindexerende analysemethode ter beschikking te hebben. De ontwikkeling hiervan is vereist voor de farmaceutische kwaliteitscontrole van grondstof en uiteindelijk product en kan bijdragen aan de identificatie van mogelijke ontledingsproducten van het te onderzoeken middel. Voor imexon is een HPLC-UV-methode ontwikkeld waarmee verschillende ontledingsproducten kunnen worden aangetoond.

Het ontstaan van ontledingsproducten uit een imexon-oplossing van 10 mg/ml in water is in de tijd gevolgd na blootstelling aan verschillende condities. In tabel 2 zijn de gevonden ontledingsproducten weergegeven. Met behulp van tandemmassaspectrometrische analyse en ondersteund door de UV-spectra die met fotodiode-arraydetectie verkregen zijn, zijn structuurvoorstellen gedaan voor de ontledingsproducten (figuur 2). Met beide technieken is verder aangetoond dat de imexon-piek onder iedere conditie en op elk tijdstip zuiver was [3]. De geïdentificeerde ontledingsproducten zijn het gevolg van ringopeningreacties die ook zijn beschreven voor andere aziridinebevattende moleculen, bijvoorbeeld thiotepa [4]. De aziridinegroep is vooral reactief als het molecuul daarnaast een stikstofgroep bezit waarvan de vrije elektronen

kunnen conjugeren met aziridine, zoals bij imexon. Na protonering wordt de ringstructuur een target voor nucleofielen zoals water of aanwezige halogenen (structuren P1 en P3 in figuur 2).

Farmaceutische formulering: stabiliteit

Om voldoende stabiliteit te bereiken is imexon als gevriesdroogd product ontwikkeld [5]. Ook bij de productie van een gevriesdroogd product is echter voldoende stabiliteit in oplossing vereist, om degradatie tijdens het productieproces zo veel mogelijk te voorkomen. Tijdens de productie wordt de stof achtereenvolgens opgelost, gefiltreerd, uitgevuld en uiteindelijk gevriesdroogd. De oplosbaarheid en de stabiliteit van imexon werden getest in verschillende oplosmiddelen. In dimethylsulfoxide (DMSO) bleek imexon het stabielst, maar vriesdrogen vanuit DMSO leek theoretisch vrijwel onmogelijk.

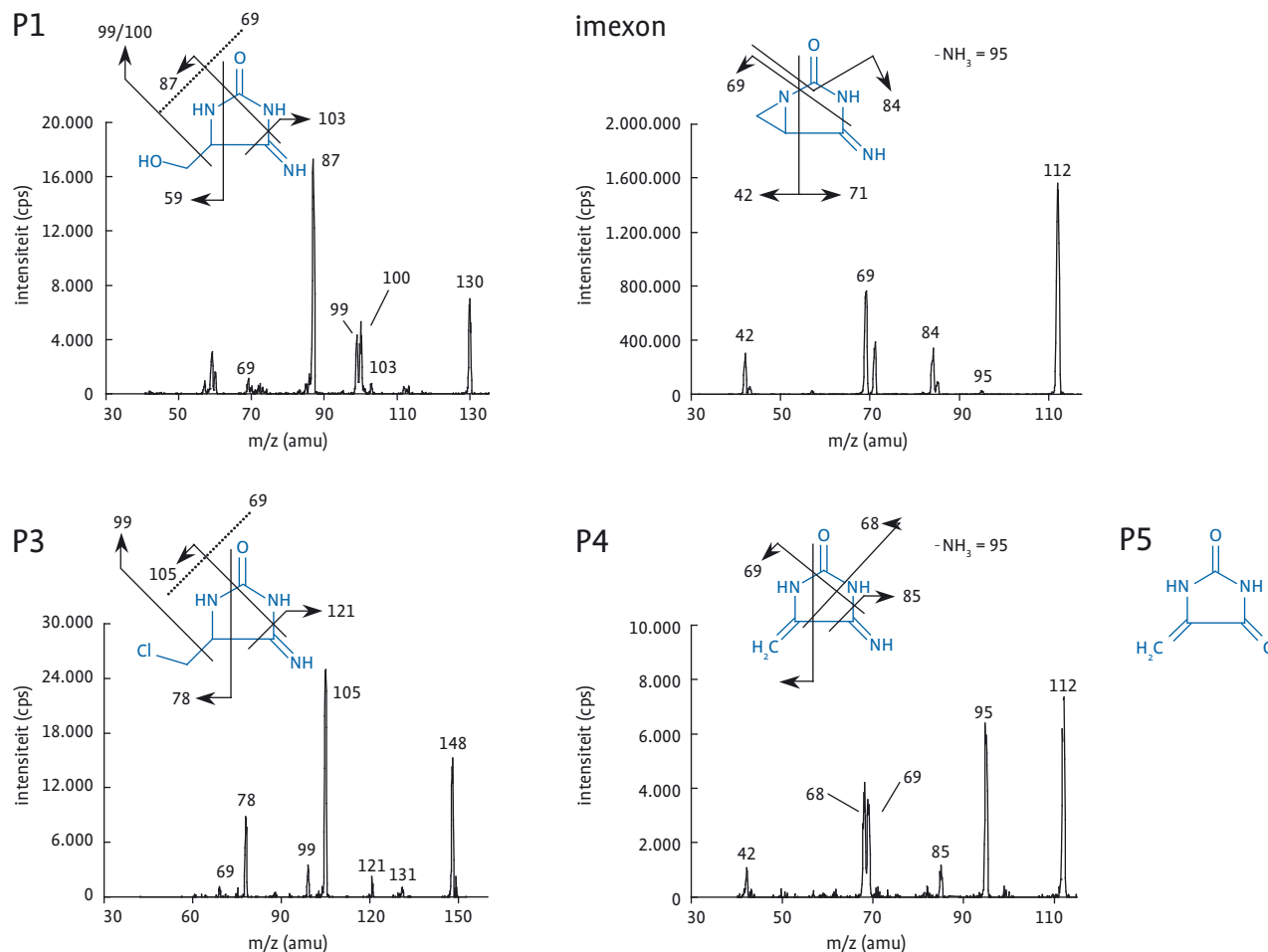
Tijdens vriesdrogen wordt, na invriezen, door sublimatie het oplosmiddel uit het product verwijderd. De dampspanning van het gebruikte oplosmiddel (P_{DMSO}) is, tezamen met de kamerdruk (P_c), de drijvende kracht achter de sublimatiesnelheid (dm/dt) volgens onderstaande formule:

$$dm/dt = (P_{\text{DMSO}} - P_c) / (R_p + R_s)$$

waarin R_p en R_s de productresistentie tijdens sublimatie weergeven.

Figuur 2

MS/MS-spectra van imexon en degradatieproducten P1, P3 en P4 en structuurvoorstellen voor de degradatieproducten P1, P3, P4 en P5



Het verschil tussen de druk in de vriesdroogkamer en de dampspanning van het oplosmiddel bepaalt de sublimatiesnelheid van het product. Bij een lagere dampspanning zal bij eenzelfde kamerdruk de sublimatiesnelheid dus lager zijn. De dampspanning van DMSO is erg laag vergeleken met het meest gebruikelijke vriesdroogmedium water (0,7 versus 23,8 mmHg bij kamertemperatuur). Toch is het gelukt een vriesdroogproces te ontwikkelen waarin het aandeel DMSO in 57 uur teruggebracht kon worden tot onder 5% m/m, dit terwijl de berekende dampspanning van zuiver DMSO in het bevroren product onder de dampspanning van de vriesdroogkamer lag. Voor deze schijnbare tegenstrijdigheid zijn verschillende hypothesen bedacht die zijn beschreven in [5]. De stabiliteit van imexon tijdens het gehele productieproces bleek voldoende en is gegeven in figuur 3. De concentratie van ontledingsproduct P4 (BM41.209) neemt langzaam toe van 0,12 tot 0,23% (% totale piekoppervlakte), maar blijft onder de specificatie van 0,5%. Voor infusie dient het gevriesdroogde product gereconstitueerd te worden met een mengsel van propyleenglycol en water (10/90% v/v)

en doorverdund met natriumchloride 0,9%. Deze oplossing is 2 uur stabiel bij kamertemperatuur [6], voldoende voor de beoogde infusieduur van 15 minuten. De hoeveelheid DMSO die geïnfundeerd wordt ligt onder de grens die acceptabel is voor toediening aan de mens [7] en het uiteindelijke product is stabiel gedurende ten minste 12 maanden bij koelkasttemperatuur [6].

ES-285

ES-285 is afkomstig uit het mosselachtige zeeorganisme *Spisula polynyma* en heeft preklinische activiteit laten zien tegen solide tumoren (waaronder lever-, prostaat- en niertumoren). ES-285 wordt nu via chemische synthese als hydrochloride verkregen. ES-285 verbreekt het celskelet van de kankercel door aan te grijpen op het guanosinetrifosfaat-bindend eiwit Rho, een cruciale factor bij de vorming van het celskelet, de celmigratie en de vermenigvuldiging. Fase-I-studies met het ontwikkelde farmaceutische product lopen zowel in Nederland als in Spanje.

Ontwikkeling analysemethode: *design of experiments*

Voor ES-285 is een stabiliteitsinducerende methode ontwikkeld [8]. Om de robuustheid van de methode te testen is gebruikgemaakt van *design of experiments*. Met deze statistische benadering is het mogelijk met een gelimiteerd aantal analyses een uitspraak te doen over de invloed van de verschillende parameters op de kwaliteit van de analyse. Er zijn zes parameters geselecteerd, die gevarieerd werden in verschillende combinaties tussen hun verwachte buitenste limieten (afgeleid uit de specificaties van de apparatuur of het volumetrische glaswerk). De combinaties zijn vooraf gegenereerd met *design of experiments*. In tabel 3 staat aangegeven hoe de kwaliteit van de analyse werd beïnvloed door de variatie van elke parameter tussen de onderste en de bovenste specificatiegrens. De dummyparameter is opgenomen omdat het gebruikte Plackett-Burman-design zeven parameters kan omvatten in plaats van zes. De significante uitkomst van deze parameter op de retentiefactor impliceert dat er nog een ongecontroleerde factor aanwezig was die niet is meegenomen in de analyse en die niet voldoende is gecorrigeerd door de geïncludeerde nominale runs (runs uitgevoerd op de gemiddelde waarden van de parameters ter bepaling van de intrinsieke variatie).

Alle uitkomsten, met uitzondering van de retentiefactor, bleven binnen de vastgestelde specificaties. De gevonden grote variatie in de retentiefactor (95%-betrouwbaarheidsinterval 3,7-13,7) zou invloed kunnen hebben op de scheiding van ontledingsproducten. Met *design of experiments* is getracht deze variatie te verkleinen. Een verandering in de bereidingswijze van het eluens (op gewicht in plaats van volume) met de bijbehorende lagere variatie in acetonitrilpercentage leverde een grote verbetering op, met een schatting (*design of experiments*) van 10,2-11,2 voor de uiterste waarden in de retentiefactor. De combinaties aan parameters die bij deze uiterste waarden hoorden, zijn getest. De retentiefactor lag tussen de geschatte waarden en de scheiding van degradatieproducten bleek voldoende. De uitkomsten uit deze test op robuustheid zijn gebruikt voor het opstellen van eisen voor de *system suitability test*.

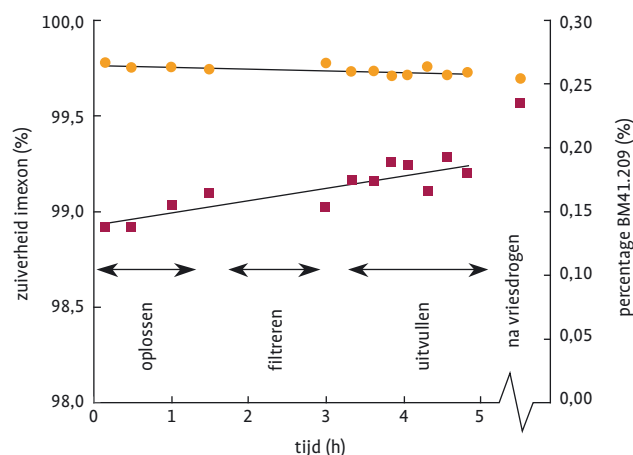
Formulering: oplosbaarheid

ES-285 is ook als hydrochloride zeer slecht wateroplosbaar (0,3 mg/ml). De oplosbaarheid is getest in verschillende oplosmiddelen die geselecteerd zijn op basis van het huidige gebruik in geregistreerde geneesmiddelen. In verschillende organische oplosmiddelen is de vereiste oplosbaarheid van 10 mg/ml gehaald [9]. Alleen in 60+30+10% (v/v/v) polyethyleenglycol 400+ethanol+ polysorbaat 80 (PET) en in 40% (m/v) 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β CD) bleef ES-285 in oplossing na verdunnen met natriumchloride 0,9%.

Uit de verwachte doseringen in fase-I-onderzoek kon berekend worden dat het volume PET minimaal 6 ml zou bedragen, hoger dan tot nu toe toegepast in de kliniek [etoposide (Vepesid)]. Om deze reden is het gebruik van HP β CD verder onderzocht. HP β CD is een

Figuur 3

De zuiverheid van imexon (chromatografisch %) (●) en de ontleding naar BM41.209 [als chromatografische onzuiverheid (%)] (■) gedurende het productieproces van een validatiecharge



ringvormig molecuul, opgebouwd uit covalent (α -1,4) verbonden α -D-glucopyranoseringen. Het molecuul bezit een enigszins konische vorm waarbij de buitenkant relatief hydrofiel is en de holte relatief hydrofoob. Een groot aantal verschillende typen moleculen past in de holte en kan zich daar binden. Dit kan de oplosbaarheid en/of de stabiliteit van deze moleculen verbeteren.

De maximale oplosbaarheid van ES-285 in verschillende concentraties HP β CD in water is weergegeven in figuur 4 in een zogenaamd *phase solubility*-diagram volgens Higuchi en Connors [9]. In 40% HP β CD is de oplosbaarheid van ES-285 een factor 105 hoger dan de intrinsieke oplosbaarheid (S_0) van ES-285. Uit het diagram kan een schijnbare stabiliteitsconstante ($K_{1:1}$) afgeleid worden, die gebruikt kan worden om het zogenaamde *cyclodextrin utility number* (U_{cd}) te berekenen. Dit U_{cd} is een hulpmiddel om met een minimale hoeveelheid aan experimenten te kunnen bepalen of een cyclodextrine geschikt zou kunnen zijn als hulpmiddel [10]:

$$U_{cd} = [K_{1:1} S_0 / (1 + K_{1:1} S_0)] \times (m_{cd} / m_d) \times (MW_d / MW_{cd})$$

waarin m_d en m_{cd} de dosis ES-285 en de werkbare hoeveelheid HP β CD weergeven in mg, en MW_d en MW_{cd} de molecuulgewichten van respectievelijk ES-285 en HP β CD zijn.

Voor het testen van de formulering met ES-285 werd een m_{cd} van 8 g gebruikt (de maximale hoeveelheid die in de kliniek gebruikt wordt bij de toediening van de geregistreerde itraconazolformulering [11]) en een m_d van 70 mg per dag (maximale verwachte dosis van ES-285). Het resulterende U_{cd} van 12,9 ondersteunt het gebruik van HP β CD bij de formulering van ES-285 (mogelijk indien $U_{cd} > 1$). Er zijn verschillende commerciële producten van HP β CD. Ze verschillen in substitutiegraad van de hydroxypropylgroep. Het HP β CD-product met de laagste substitutiegraad liet de beste toename in oplosbaarheid zien. Uiteindelijk bleek het mogelijk een oplossing van 10 mg/ml ES-285 in 20% (m/v) HP β CD in water te

Tabel 3

Statistisch significante effecten van de parameters (genormaliseerd na verandering van onderste naar bovenste limiet) op retentiefactor, schotelgetal, *tailing factor* en relatieve standaarddeviatie (RSD) in de piekoppervlakte (AUC)

	Gemiddelde retentiefactor	Gemiddeld schotelgetal	Gemiddelde <i>tailing factor</i>	RSD in AUC
Acetonitril (%)	-62,3% ◇	-17,9% ◇	12,6% ◇	△
Pompsnelheid (ml/min)	△	△	0,9% □	△
Kolom (A/B)	+2,8% ◇	12,0% ◇	-6,3% ◇	△
Golflengte (nm)	△	△	△	△
Temperatuur (°C)	-8,2% ◇	△	△	△
pH	+9,7% ◇	△	-2,7% ◇	△
Dummy	-4,2% ◇	△	△	△
Kwadratische term	-19,1% ◇	-6,4% □	5,4% ◇	△

◇ p < 0,01; □ p < 0,05; △ niet significant

gebruiken voor de productie. ES-285 lost in deze hoeveelheid en bij deze concentratie HPβCD binnen een uur geheel op zonder gebruik te maken van een overmaat, opwarmen of sonificatie [9].

Productieproces: compatibiliteit met productiemateriaal

HPβCD kan met verschillende kleine moleculen complexen vormen. Dit kan onder meer relevant worden als gekeken wordt naar de compatibiliteit van de oplossing tijdens productie met de verschillende productiematerialen. Een oplossing van HPβCD in water is geïncubeerd met het filter en de siliconenpompslangen die zijn gebruikt bij de productie. De extractie van stoffen uit de productiematerialen naar de oplossing is in de tijd gevolgd met een geschikte LC-UV-methode. In de chromatogrammen die zijn gegenereerd voor de incubatie met de siliconenpompslangen (platina-behandeld en

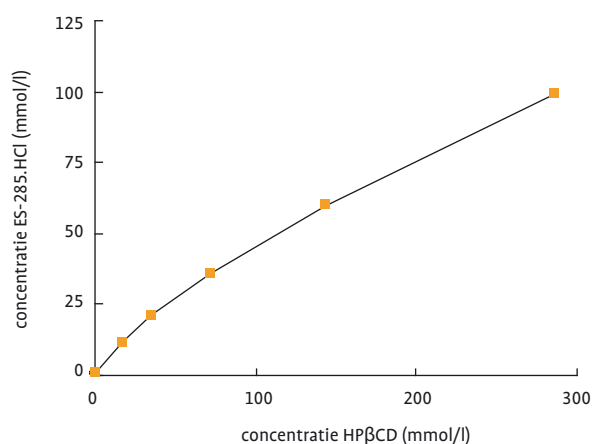
conform eisen in Ph.Eur. en USP) werd een extra piek gevonden [12]. Deze piek kon met behulp van fotodiode-array en massaspectrometrische analyse geïdentificeerd worden als het conserveermiddel 2-fenylfenol (2PP). Extractie van dit middel uit siliconenpompslangen was al eerder aangetoond voor sulfobutylether-β-cyclodextrine (SBEβCD) [13]. De oplosbaarheid van 2PP in HPβCD bleek zelfs hoger dan in SBEβCD.

Experimenten maakten duidelijk dat de aanwezigheid van ES-285 in de oplossing met HPβCD de hoeveelheid vrijgemaakte 2PP aanzienlijk verminderde, waarschijnlijk door competitie van ES-285 met 2PP om insluiting in de hydrofobe holte van HPβCD. Bevestiging van deze waarneming is gevonden in verschillende experimenten en uiteindelijk bij productie van blanco en *verum* studiemateriaal: in een product met alleen HPβCD was 2PP aantoonbaar, in een product met ES-285 en HPβCD niet.

Ook de weekmaker diëthylhexylftalaat in pvc bleek een goed substraat voor HPβCD. De aanwezigheid van ES-285 kon de inclusie van diëthylhexylftalaat in HPβCD niet voorkomen en ES-285 dient dan ook toegediend te worden met infuussystemen die geen pvc bevatten [14].

Figuur 4

Phase solubility-diagram van ES-285 in HPβCD-oplossingen in water



Beschouwing

De farmaceutische ontwikkeling is een belangrijke stap in het ontwikkelingsproces van nieuwe cytostatica en omvat vele stappen die vaak tot interessante wetenschappelijke studies kunnen leiden. In dit artikel is een aantal (deel)stappen beschreven die direct of indirect een rol kunnen spelen in het werk van de (ziekenhuis)-apotheker. Voor de twee besproken experimentele cytostatica heeft de studie geleid tot succesvolle farmaceutische formuleringen waarmee de klinische evaluatie van deze middelen mogelijk is gemaakt.

Delen van de beschreven onderzoeken zijn eerder gepubliceerd in andere tijdschriften en in het proefschrift [2].

Heidelberg Pharma GmbH (Duitsland) en PharmaMar SA (Spanje) hebben delen van het onderzoek financieel ondersteund.

LITERATUUR

- 1 Nuijen B. Pharmaceutical formulation of novel anticancer agents. In: Budman DR, Calvert AH, Rowinsky EK, red. Handbook of anticancer drug development. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 205-23.
- 2 den Brok MWJ. Pharmaceutical development of selected novel anticancer agents: from drug substance to dosage form [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2004.
- 3 den Brok MWJ, Nuijen B, Hillebrand MJX, et al. LC-UV method development and validation for the investigational anticancer agent imexon and identification of its degradation products. J Pharm Biomed Anal. 2005;38(4):686-94.
- 4 van Maanen MJ, Brandt AC, Damen JM, et al. Degradation study of thiotepea in aqueous solutions. Int J Pharm. 1999;179:55-64.
- 5 den Brok MWJ, Nuijen B, Lutz C, et al. Pharmaceutical development of a lyophilised dosage form for the investigational anticancer agent imexon using dimethyl sulfoxide as solubilising and stabilising agent. J Pharm Sci. 2005;94:1101-14.
- 6 den Brok MWJ, Nuijen B, Challa EE, et al. Compatibility and stability of Imexon in infusion devices and its in vitro biocompatibility. Anticancer Drugs. 2005;16:727-32.
- 7 ICH Steering Committee. ICH Q3C Impurities: Residual solvents. Londen: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, International Commission on Harmonisation; 1997. www.ich.org.
- 8 den Brok MWJ, Nuijen B, Miranda E, et al. Development and validation of a liquid chromatography-ultraviolet absorbance detection assay using derivatisation for the novel marine anticancer agent ES-285 x HCl [(2S,3R)-2-amino-3-octadecanol hydrochloride] and its pharmaceutical dosage form. J Chromatogr A. 2003;1020:251-8.
- 9 den Brok MWJ, Nuijen B, Meijer DM, et al. Pharmaceutical development of a parenteral lyophilised dosage form for the novel anticancer agent ES-285. HCl. PDA J Pharm Sci Technol. 2005;59:246-57.
- 10 Rao VM, Stella VJ. When can cyclodextrins be considered for solubilization purposes? J Pharm Sci. 2003;92:927-32.
- 11 Slain D, Rogers PD, Cleary JD, et al. Intravenous itraconazol. Ann Pharmacother. 2001;35:720-5.
- 12 den Brok MWJ, van der Schoot SC, Nuijen B, et al. 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin extracts 2-phenylphenol from silicone tubing. Int J Pharm. 2004;278:303-9.
- 13 Zimmerman JA, Ballard JM, Wang H, et al. Extraction of o-phenylphenol from silicone tubing by a sulfobutylether cyclodextrin formulation. Int J Pharm. 2003;267:113-20.
- 14 den Brok MWJ, Nuijen B, Garcia JL, et al. Compatibility and stability of the novel anticancer agent ES-285 x HCl formulated with 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in infusion devices. Pharmazie. 2006;61:21-4.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Perceptie van inhalatiecorticosteroïde voorspelt therapietrouw

Anne Leendertse

Het gebruik van inhalatiecorticosteroïden is belangrijk voor de beheersing van astma, maar slechts 40-60% van de astmapatiënten volgt deze therapie volgens voorschrift. Om dit therapietrouw-probleem te onderzoeken hebben Menckeberg e.a. gekeken naar de perceptie van de patiënt. Zij onderzochten of de perceptie van medicijnen in het algemeen en die van inhalatiecorticosteroïden in het bijzonder een mogelijke barrière vormt voor de therapietrouw. Dit deden zij in een dwarsdoorsnede-onderzoek bij patiënten van 18 tot 45 jaar die ten minste twee keer in 12 maanden in de openbare apotheek kwamen met een recept voor een inhalatiecorticosteroïde. Voor het meten van de perceptie gebruikten zij de *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) met vragen over noodzaak van het gebruik van het geneesmiddel en vragen over zorgen over het geneesmiddel. Als maat voor therapietrouw gebruikten zij aflevergegevens uit het apotheekinformatiesysteem en vroegen zij de therapietrouw na bij de patiënt met behulp van de *Medication Adherence Report Scale* (MARS) met vragen over het gedrag van de patiënt. Van de geselecteerde patiënten uit 11 openbare apotheken vulden 238 (51%) de vragenlijsten in. Bij beide maten voor therapietrouw werd een correlatie gevonden tussen de perceptie van de patiënt en

de therapietrouw. Bij de subjectieve rapportage over therapietrouw en bij de objectieve aflevergegevens werd een negatieve correlatie gezien ($r = 0,38$ respectievelijk $0,32$) met de percepties van de noodzaak en van de zorgen rond het gebruik van een inhalatiecorticosteroïde. De resultaten laten zien dat deze percepties een indicatie geven voor het daadwerkelijke gebruik van het geneesmiddel. Bij patiënten die weinig noodzaak zagen tot het gebruik van inhalatiecorticosteroïden en zich veel zorgen maakten over het gebruik ervan, was de therapietrouw het laagst. Bij patiënten die de noodzaak van het gebruik inzagen en zich daarover weinig zorgen maakten, was de therapietrouw het hoogst. De onderzoekers concluderen dat de BMQ een geschikt instrument is om de therapieontrouw te voorspellen en om de barrières voor therapietrouw in kaart te brengen. Zij raden aan deze barrières te bespreken en de percepties waar nodig te corrigeren om zo het gedrag van de patiënt te beïnvloeden.

Menckeberg TT, Bouvy ML, Bracke M, Kaptein AA, Leufkens HG, Raaijmakers JA, Horne R. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. J Psychosom Res. 2008;64(1):47-54.