

Het ontbreken van statistische significantie is mogelijk veroorzaakt door de kleine patiëntenaantallen. In de powerberekening van het prospectieve cohortonderzoek is geen rekening gehouden met deze subanalyse. Behalve de kleine patiëntenaantallen kent het onderzoek nog een aantal beperkingen. Het geneesmiddelengebruik is geïnventariseerd op het moment van inclusie. Niet bekend is of de patiënten de valrisicoverhogende geneesmiddelen ook daadwerkelijk gebruikten ten tijde van een valincident in het voorafgaande jaar. Verder zijn de gegevens ten aanzien van valincidenten retrospectief verzameld, wat mogelijk heeft geleid tot *recall bias*. Bij het nagaan van de substraten zijn ook geneesmiddelen meegenomen waarbij metabolisme door CYP2D6 en CYP3A een grote rol speelt, maar waarvan nog niet bekend is of polymorfismen van CYP2D6*4 en CYP3A5*3 een klinisch relevant effect hebben. Hetzelfde geldt voor de Pgp-substraten die in dit onderzoek zijn meegenomen, temeer omdat de literatuur hierover niet eenduidig is. In de subanalyse zijn vanwege de kleine patiëntenaantallen de IM's en EM's gezamenlijk als referentiegroep genomen, in plaats van deze apart te vergelijken. Ten slotte was het niet mogelijk in de analyse rekening te houden met doseringen, spiegels en interacties van geneesmiddelen die kunnen resulteren in een verschillende blootstelling. Omdat de hypothese gebaseerd is op een veronderstelde relatie tussen verhoogde bloedspiegels bij PM's en het valrisico, is het interessant deze gegevens ook mee te kunnen nemen.

In dit onderzoek is geen statistisch significante associatie gevonden tussen CYP2D6*4-, CYP3A5*3- en ABCB1 3435T-polymorfismen en het valrisico door valrisicoverhogende geneesmiddelen die substraat zijn van respectievelijk CYP2D6, CYP3A5 en Pgp. Een mogelijk verband tussen CYP2D6*4- en ABCB1 3435T-polymorfismen en het valrisico bij patiënten die valrisicoverhogende substraten van CYP2D6 en Pgp gebruiken, is echter niet uit te sluiten. Verder onderzoek in een grotere populatie is nodig om deze bevinding te bevestigen.

Gebaseerd op de registratievoordracht van M.I. Blonk.

LITERATUUR

- 1 Masud T, Morris R. The epidemiology of falls. Age Ageing 2001;30(suppl 4):4-7.
- 2 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn preventie van valincidenten bij ouderen. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2004.
- 3 Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis I: psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc 1999;47:30-9.
- 4 Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis II: cardiac and analgesic drugs. J Am Geriatr Soc 1999;47:40-50.
- 5 Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European, Caucasians, Asians, Africans and their descendants. Pharmacogenomics 2002;3:229-43.
- 6 Gardiner AJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. Pharmacol Rev 2006;58:521-90.
- 7 Chinn LW, Kroetz DL. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise. Clin Pharmacol Ther 2007;81(2):265-9.
- 8 Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies. Pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. Pharmacol Ther 2007;116:496-526.
- 9 van der Velde N, Stricker BHC, Pols HAP, et al. Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2007;63(2):232-7.
- 10 van der Velde N, van den Meiracker AH, Stricker BHC, et al. Measuring orthostatic hypotension with the Finometer device: is a blood pressure drop of one heartbeat clinically relevant? Blood Press Monit 2007;12:167-71.
- 11 van Schaik RH, van der Heiden IP, van den Anker JN, et al. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. Clin Chem 2002;48:1668-71.
- 12 Lamba JK, Lin YS, Scheut EG, et al. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. Adv Drug Deliv Rev 2002;54:1271-94.
- 13 Cascorbi I, Gerloff T, John A, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. Clin Pharmacol Ther 2001;69(3):169-74.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Immunologische risico's van injecteerbare *drug delivery*-systemen

Suzanne Vink-Hermeling

Op de markt verschijnen steeds meer *drug delivery*-systemen met een verscheidenheid aan toepassingen. De verschillende typen hebben wisselende voordelen boven conventionele toedieningsvormen. Om bijwerkingen te verminderen wordt vooral *targeting* van de actieve stof veel toegepast.

Opvallend weinig aandacht is besteed aan de ongewenste immunogeniteit van deze systemen. De inductie van een immuunrespons kan effectiviteit en veiligheid van deze systemen verminderen door verandering van farmacokinetiek, biologische verdeling en *targeting*-capaciteiten van het *drug delivery*-systeem en door het veroorzaken van overgevoeligheidsreacties. De antistoffen die ontstaan door toediening van de systemen kunnen gericht zijn tegen de actieve stof, het dragermateriaal of de liganden die zijn gekoppeld aan de drager. De complementactivering en de opsonisatie van de *drug*

delivery-systemen, al dan niet geïnduceerd door de antistoffen, kunnen oorzaak zijn van snellere klaring, overgevoeligheidsreacties en vorming van complexen die de membranen aanvallen, wat kan leiden tot vroegtijdige vrijgifte van de actieve stof.

Helaas ontbreekt op dit moment een compleet beeld van de immunologische risico's van *drug delivery*-systemen. Een aantal risicofactoren is al wel beschreven. Meer onderzoek is noodzakelijk nu steeds meer van dergelijke systemen op de markt komen vanwege hun grote voordelen boven de traditionele toedieningsvormen.

Jiskoot W, van Schie RM, Carstens MG, Schellekens H. Immunological risk of injectable drug delivery systems. Pharm Res 2009;26(6):1303-14.