

Vloeistofverneveling en droogpoederinhalatie van antibiotica bij patiënten met cystische fibrose

E.M. Westerman

Apotheek Haagse Ziekenhuizen en Haga Ziekenhuis, Den Haag.

Correspondentie: e.westerman@ahz.nl.

KERNPUNTEN

- Een verbeterde behandeling met inhalatie-antibiotica draagt bij aan een betere zorg voor patiënten met taaislijmziekte (cystische fibrose, CF).
- Idealiter wordt een antibioticumdosage geïnhaleerd met een klein, eenvoudig te bedienen apparaat dat efficiënte, reproduceerbare en betrouwbare prestaties levert.
- Bij gebrek aan voldoende informatie over nieuwe inhalatoren, blijven de suboptimale jetvernevelaars de pijlers van CF-inhalatietherapie.
- De nieuwe vernevelaars met *adaptive aerosol delivery* (AAD) en droogpoederinhalatoren zijn veelbelovend.

Inleiding

Cystische fibrose (CF; taaislijmziekte) is een erfelijke ziekte die wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen voor de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Chronische infectie en ontsteking in de long, waarbij *Pseudomonas aeruginosa* een belangrijke rol speelt, leiden tot progressief verval van longweefsel, met als gevolg verlies van longfunctie en fysieke conditie. Preventie, beperking en behandeling van deze chronische infectie en ontsteking zijn daarom belangrijke doelen bij de behandeling van CF, om overleving en kwaliteit van leven te verbeteren.

In de laatste veertig jaar heeft zorgvuldige en gecentraliseerde zorg voor CF-patiënten in de westerse wereld geresulteerd in betere overlevingskansen. In de Verenigde Staten is de mediane levensverwachting van kinderen die met CF zijn geboren, toegenomen van 14 jaar in 1969 tot 35 jaar in 2004 [1, 2]. De introductie van inhalatie-antibiotica tegen *P. aeruginosa* heeft vermoedelijk in hoge mate bijgedragen tot deze levensduurverlenging [3].

Inhalatie van antibiotica bij cystische fibrose

Langdurige inhalatietherapie met antibiotica tegen *P. aeruginosa* remt het proces van longfunctieverlies af, vermindert het aantal ziekenhuisopnamen en verbetert de voedingsstatus [4]. Pulmonale toediening van antibiotica bij CF leidt tot hoge geneesmiddelconcentraties in het doelorgaan – de long – met gelijktijdig een lage systemische blootstelling, zodat de risico's op antibioticaresistentie en op bijwerkingen afnemen.

Inhalatietherapie heeft een plaats in de dagelijkse behandeling

ABSTRACT

Dry powder inhalation and wet nebulisation delivery of antibiotics in cystic fibrosis patients

OBJECTIVE

This review describes the developments in wet and dry powder inhalation of antibiotics in CF treatment. Inhalation of antipseudomonal antibiotics is believed to have largely contributed to the rise in life expectancy of cystic fibrosis (CF) patients in the past forty years. Nebuliser equipment has improved and tobramycin and colistimethate sodium are now registered for use in patients colonised or chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Nevertheless, there is great need for improvement of the treatment with inhaled antibiotics to improve CF care.

METHODS

Scientific literature on inhalation of antibiotics in CF treatment has been analysed from 2003 to 2010.

RESULTS

In ideal circumstances, an antibiotic is inhaled with a small, easy to operate device that has an efficient, reproducible and reliable performance. Lack of knowledge about the optimal lung dose of antibiotics and the highly variable pulmonary drug deposition, caused by variation both between devices and between patients, complicate the inhalation of antibiotics in CF. Significant progress is expected in the development of dry powder inhalers and adaptive aerosol delivery inhalers. However, extensive long-term research is needed to assess the value of newly developed devices in combination with a drug for CF patients. The development of effective antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and other Gram-negative bacteria is important.

CONCLUSION

Insufficient data on the clinical benefits and disadvantages of the new combinations of inhaler and antipseudomonal drug in CF treatment are available. Until more clinical data are available, the suboptimal, conventional jet nebulisers are the mainstay in antipseudomonal inhalation therapy in cystic fibrosis. The new developments are promising, however.

Westerman EM. Vloeistofverneveling en droogpoederinhalatie van antibiotica bij patiënten met cystische fibrose. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:a1120.

Delen van dit artikel zijn eerder gepresenteerd in: Westerman EM, Heijerman HGM, Frijlink HW. *Dry powder inhalation versus wet nebulisation delivery of antibiotics in cystic fibrosis patients*. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:91-4; en in: Westerman EM. *Studies on antibiotic aerosols for inhalation in cystic fibrosis [dissertatie]*. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2009.

van CF-patiënten die gekoloniseerd of geïnfecteerd zijn met *P. aeruginosa*, maar is niet geschikt voor de antibiotische behandeling tijdens een exacerbatie. Hiertoe is alleen intraveneuze behandeling met antibiotica effectief gebleken, hoewel gesuggereerd is dat inhalatie met antibiotica onder bepaalde omstandigheden effectief zou moeten zijn [5]. Op intraveneuze behandeling wordt in dit artikel niet verder ingegaan.

CF is een ziekte van de perifere luchtwegen [6]. Om deze delen van de door de ziekte (deels) geblokkeerde longen te bereiken met een antibioticum per inhalatie, is een aerodynamische deeltjesgrootte nodig van 1-5 µm (fijne deeltjesfractie), bij voorkeur zelfs 2-3 µm [7, 8]. Deeltjes > 5 µm zullen de periferie van de long niet bereiken, voornamelijk doordat ze in de kromming van de oropharynx uit de bocht vliegen (inertiële impactie); deeltjes < 1 µm worden in grote hoeveelheden weer uitgeademd. Inhaleren met te veel of te weinig kracht zal deze effecten versterken. De combinatie van een goede inhalatietechniek (matige inhalatiesnelheid bij een zo groot mogelijk inhalatievolume) met de juiste deeltjesgrootte maakt een optimale depositie in de lagere luchtwegen het kansrijkst. Om dit te bereiken, moet het inhalatieapparaat dus in staat zijn geneesmiddeldeeltjes met afmetingen tussen 1 en 5 µm te lossen. Inhalatie van antibiotica is vanaf de jaren tachtig op grote schaal toegepast en bestudeerd. Gaandeweg is er betere vernevelapparatuur ontwikkeld en is ook wetenschappelijk aangetoond dat deze aanpak effect heeft. Dat heeft onder andere geresulteerd in de huidige registratie van tobramycine en colistinesulfomethaat als inhalatietherapie voor patiënten die gekoloniseerd of chronisch geïnfecteerd zijn met *P. aeruginosa*. Beide middelen worden toegepast voor zowel cyclisch gebruik (een maand wel, een maand niet) als continu gebruik gedurende maanden of jaren. Ondanks dit succes is nog steeds duidelijk dat verdere verbetering van de behandeling met inhalatie-antibiotica, onder andere door de longdepositie te verhogen, de zorg voor CF-patiënten ten goede kan komen.

Vloeistofverneveling

Met verneveling van antibiotica tegen *P. aeruginosa* is rond 1980 begonnen door handelspreparaten die bedoeld waren voor intraveneus gebruik, per inhalatie toe te dienen. De sinds die jaren meest gebruikte vernevelingsapparatuur is gebaseerd op ultrasone of (conventionele) jettechnieken. Hoewel ultrasone apparaten het voordeel hebben van een relatief korte vernevelingsduur, wordt de toepasbaarheid van deze apparaten aanzienlijk begrensd door de fysisch-chemische eigenschappen van vernevelvloeistoffen [9] en door de eigenschappen van het apparaat zelf. Dornase alfa is bijvoorbeeld niet geschikt voor toediening via een ultrasone vernevelaar, in verband met de verhitting van de vloeistof tijdens het vernevelen.

Conventionele jetvernevelaars worden toegepast bij de inhalatie van een grote variatie aan inhalatievloeistoffen in verschillende doseringen en volumina. De combinatie van de keuze voor een vernevelaar en een compressor met een inhalatievloeistof voor een bepaalde longziekte is in de loop der jaren belangrijker geworden, nu de kennis over inhalatiekarakteristieken aanzienlijk is toegenomen. De prestatie (in hoeveelheid afgegeven geneesmiddel) van jetvernevelaars varieert per toediening, afgiftesnelheid van de

dosis, druppelgrootteverdeling (inclusief het percentage deeltjes tussen 1 en 5 µm) en geneesmiddeldepositie in het doelgebied van de long [9]. Deze parameters zijn afhankelijk van de te gebruiken inhalatievloeistof, de compressor en patiëntgebonden eigenschappen, zoals inhalatietechniek en de te behandelen longziekte. Het is waarschijnlijk dat de klinische respons hierdoor beïnvloed wordt. Er is weinig bekend over de effecten van de combinatie van een antibioticum voor inhalatie en een jetvernevelaar-compressor op het behandelresultaat van de patiënt, terwijl er dagelijks uiteenlopende combinaties voor de toediening van tobramycine en colistinesulfomethaat in gebruik zijn.

Geneesmiddelfabrikanten worden daarom aangemoedigd inhalatiegeneesmiddelen in de handel te brengen in combinatie met een advies voor passende inhalatieapparatuur [10]. Tobramycine voor inhalatie (TOBI, Bramitob) en colistine voor inhalatie (Colistin) zijn voorbeelden van geneesmiddelregistraties waarin een aanbeveling voor een bepaalde vernevelaar is opgenomen, evenals het nog niet in Nederland verkrijgbare aztreonam-lysine (Cayston).

Hoewel dit een stap voorwaarts is, blijven aanzienlijke verschillen in longdepositie tussen verschillende patiënten een gegeven, met mogelijke invloed op de klinische respons. Daarnaast is jetverneveling van een geneesmiddel een inefficiënte techniek, omdat meer dan 90% van het geneesmiddel verloren gaat [5]. Een uitademingsfilter wordt aanbevolen om de uitgeademde antibiotica-aerosol op te vangen die anders verloren gaat in de buitenlucht, met name in een omgeving waar de antibioticabelasting hoog is (bijvoorbeeld CF-centra).

Jetvernevelaars kunnen onderverdeeld worden in drie algemene typen: constant debiet (*unvented*), ademhalingsgestuurd (*vented*) en ademhalingsgeactiveerd [waaronder apparaten met *adaptive aerosol delivery* (AAD-techniek)]. Het tweede type is momenteel *state-of-the-art* bij inhalatietherapie voor CF; de derde categorie biedt interessante mogelijkheden voor pulmonale toediening van geneesmiddelen bij CF-patiënten.

AAD-apparaten, ook aangeduid als *breath-actuated nebulisers*, zijn natte vernevelaars die ontworpen zijn om geïnhaleerde geneesmiddelen in voorspelbare en constante hoeveelheden af te geven aan de periferie van de long. De eerste AAD-vernevelaar (Halolite van Profile Respiratory Systems) kwam beschikbaar in 1997. Later is de I-neb AAD (Philips Respironics) geïntroduceerd. Dankzij een grotere efficiëntie en de gebruikte *mesh*-technologie kan de I-neb eenzelfde (perifere) longdepositie bereiken met een kleinere hoeveelheid inhalatievloeistof en in een korter tijdsbestek dan een conventionele jetvernevelaar [11, 12]. De elektronische vernevelaar eFlow rapid (PARI) is een ander voorbeeld van een apparaat dat is gebaseerd op *mesh*-technologie. Deze categorie vernevelaars genereert de aerosol voor inhalatie door met behulp van een laagfrequente trilling de inhalatievloeistof te persen door gaatjes die zijn aangebracht in een metalen plaatje (*mesh*).

Hoe deze apparaten bijdragen aan een effectieve en veilige behandeling van CF-patiënten, blijft onderwerp voor onderzoek. Tot dusverre hebben studies met AAD-vernevelaars bij CF geen verschil in klinisch resultaat aangetoond tussen AAD-apparaten en conventionele jetvernevelaars [11, 13], hoewel de vernevelduur aanzienlijk korter kan zijn bij gebruik van de eFlow rapid [14, 15].

Onderzoek naar veiligheidsaspecten, zoals vermindering van nierfunctie en gehoor ten gevolge van een betere longdepositie van tobramycine, is aan de orde [16].

Weinig gegevens zijn beschikbaar over de prestaties na langdurig dagelijks gebruik. Tijdige vervanging van de *mesh* is noodzakelijk [17]. In termen van CF-therapie is deze categorie vernevelaars veelbelovend, maar bij gebrek aan langetermijngegevens hebben ze nog geen afgebakende plaats verworven.

Droogpoederinhalatie

Droogpoederinhalatie van antibiotica is een interessant alternatief voor natte verneveling. Het inhaleren van een dosis kost weinig tijd, het apparaat is klein en daardoor gemakkelijk mee te nemen en er is geen elektriciteit nodig om het apparaat te bedienen. Dit biedt CF-patiënten meer gebruikersgemak en leidt wellicht tot betere therapietrouw. Net als voor de natte vernevelaars geldt dat een efficiënt apparaat, gecombineerd met een optimale deeltjes-grootteverdeling van het poeder en een adequate inhalatiesnelheid en -volume, basisvoorwaarden zijn voor een geslaagde inhalatie.

Droogpoederinhalatie van antibiotica staat in de kinderschoenen. Over dit onderwerp is weinig onderzoek gepubliceerd en de meeste onderzochte droogpoederinhalatiesystemen zijn nog in een vroeg ontwikkelingsstadium.

Tobramycine (80 mg in 6 inhalaties) is bij 14 gezonde vrijwilligers vergeleken met natte verneveling; het droogpoedersysteem bleek efficiënter doordat met eenzelfde dosis een grotere longdepositie, een hogere piekconcentratie (C_{max}) en een grotere *area under the curve* (AUC) werden bereikt [18]. In een gerandomiseerd dubbel-blind placebogecontroleerd onderzoek bij 95 CF-patiënten is 112 mg (4 inhalaties à 28 mg) tobramycine droog poeder in een tweemaal-daagse dosering onderzocht gedurende 3 cycli van elk 28 dagen op en 28 dagen af. Toediening vond plaats met de capsule-inhalator T-326 en nam 4-6 minuten in beslag. De studie is voortijdig beëindigd toen bleek dat de patiënten die het tobramycine droog poeder gebruikten, een stijging in het *forced expiratory volume in 1 second* (FEV₁) lieten zien en een daling van onder andere longgere-lateerde ziekenhuisopnamen en antibioticumgebruik, ten opzichte van de placebogroep. De meest voorkomende bijwerking betrof hoesten, zowel in de tobramycine- als in de placebogroep [19]. Droogpoederinhalatie van gentamicine met een Rotahaler (GSK; 180 mg in 6 inhalaties) is bestudeerd bij 40 niet-CF-patiënten die een routine-bronchoscopie ondergingen [20]. In een ander onderzoek werd gentamicine als droog poeder toegediend met een Clickhaler (Innovate Biomed; 160 mg in 32 inhalaties) bij 3 CF-patiënten en 7 niet-CF-patiënten met bronchiëctasieën [21]. Beide droogpoedertoedieningen werden vergeleken met toediening van een vernevelde gentamicineoplossing. De onderzoeken toonden pulmonale depositie van het geneesmiddel aan, maar leverden geen definitief bewijs voor gelijkwaardigheid van droge en natte inhalatie. Droogpoederinhalatie van colistine (25 mg colistinesulfaat [22] en 25 mg colistinesulfomethaat [23]) in twee inhalaties is bij gezonde vrijwilligers en bij CF-patiënten vergeleken met conventionele jetverneveling van 158 mg (2 miljoen eenheden) colistinesulfomethaat. De dubbele inhalatie met de droogpoederinhalator Twincer (Rijksuniversiteit Groningen) bleek

in absolute zin minder colistinesulfomethaat in de long te brengen dan de natte verneveling: de inhalatoren zijn met de onderzochte doseringen niet gelijkwaardig. Relatief gezien echter bracht de droogpoederinhalator het antibioticum een factor 2,7 efficiënter in de long [23]. In een vervolgonderzoek met deze inhalator bij CF-patiënten is één dosis van 25 mg colistinesulfomethaat geïnhaleerd onder aangepaste condities, waarbij een factor 3,0 verschil gevonden is [24]. Vervolgonderzoek bij grotere groepen patiënten met één tot meerdere inhalaties per droogpoederdosis is nodig om een vergelijkbare of wellicht verbeterde klinische respons te bereiken ten opzichte van natte verneveling. Kortom, de plaats van droogpoederinhalatie van antibiotica bij CF-therapie is nog beperkt gebleven tot enkele studies. De vooruitzichten zijn goed; zo wordt naar verwachting binnen afzienbare tijd de eerder beschreven tobramycine-droogpoeder-inhalatie onder de naam TOBI Podhaler (28 mg inhalatiepoeder) toegelaten op de Europese markt [25]. Langetermijnonderzoek blijft echter nodig om de waarde van droogpoederinhalatie van antibiotica bij CF vast te stellen.

Beschouwing

De meeste CF-patiënten gebruiken een fors aantal geneesmiddelen meerdere malen per dag en de toediening daarvan kost veel tijd. Hoewel inhalatie-antibiotica in verband worden gebracht met de verbeterde levensverwachting van CF-patiënten, heeft de toediening van vernevelde antibiotica een belangrijke invloed op hun dagelijks leven. Elke mogelijkheid om deze levenslange behandeling te vergemakkelijken, moet worden onderzocht. De ideale situatie behelst snelle toediening van een inhalatiedosis met een klein apparaat dat eenvoudig te bedienen is en dat efficiënte, reproduceerbare en betrouwbare prestaties levert. Tot nu toe is er geen ideaal inhalatieapparaat beschikbaar gekomen voor toediening van antibiotica aan CF-patiënten, maar verschillende initiatieven zijn gestart om zo'n apparaat te ontwikkelen. We mogen belangrijke vooruitgang verwachten in de ontwikkeling van droogpoeder- en AAD-inhalatoren voor de behandeling van CF-patiënten. De huidige ontwikkelingen, zoals de Twincer-inhalator en de binnenkort voor patiënten verkrijgbare TOBI Podhaler, zijn veelbelovend [23-27]. Het Twincer-ontwerp is eenvoudig en het concept van een eenmalige wegwerpinhalator is gunstig uit het oogpunt van preventie van vervuiling van de inhalator en het ontstaan van antibioticaresistentie, aangezien altijd rekening gehouden moet worden met uitademing door de patiënt in een droogpoederinhalator. Evenwel is grootschalig en langdurig onderzoek nodig om de waarde vast te stellen van alle nieuw ontwikkelde apparaten in combinatie met een geneesmiddel voor CF-patiënten. Behalve technische innovaties is de ontwikkeling van effectieve antibiotica ter bestrijding van *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* en andere gramnegatieve bacteriën van groot belang. Naast colistinesulfomethaat en tobramycine zijn andere inhalatie-antibiotica tegen *P. aeruginosa* onderwerp van onderzoek, zoals aztreonam als lysinezout, amikacine, levofloxacin en ciprofloxacin [28]. Aztreonam-lysine is in twee gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde multicentrische onderzoeken gedurende 28 dagen onderzocht, waarna aan patiënten de

mogelijkheid geboden werd om in een vervolgonderzoek behandeld te worden met meerdere cycli aztreonam-lysine. In totaal hebben hieraan 344 CF-patiënten deelgenomen. In de met aztreonam-lysine behandelde groepen werd significante verbetering gezien in door patiënten gemelde luchtwegsymptomen (scoringslijst), FEV₁ en *P. aeruginosa*-dichtheid in sputum ten opzichte van placebo. Vanwege het ontbreken van langetermijn-onderzoekresultaten, is aztreonam-lysine onder de naam Cayston inmiddels door de European Medicines Agency voorwaardelijk toegelaten in Europa, in afwachting van aanvullend bewijs over de baten van het geneesmiddel op langere termijn. Aztreonam-lysine 75 mg wordt driemaal daags geïnhaleerd met behulp van het Altera vernevelingssysteem [29-31].

De inhalatie van tobramycine en colistinesulfomethaat bij CF wordt gecompliceerd door het gebrek aan kennis over de optimale longdosering van deze farmaca en door de sterk wisselende pulmonale geneesmiddeldepositie, die het resultaat is van variatie tussen apparaten enerzijds en tussen patiënten anderzijds. Iedere professional die betrokken is bij de behandeling van CF-patiënten met geïnhaleerde geneesmiddelen, dient te beseffen dat natte verneveling, met een conventionele jetvernevelaar en een vaste dosering, uitmondt in een slechte longdepositie, omdat slechts 5-12% van het geneesmiddel de kleine luchtwegen bereikt [5, 14]. Bij natte verneveling gaat daardoor meer geneesmiddel verloren dan bij droogpoederinhalatie of ademhalingsgeactiveerde natte vernevelaars (AAD). Theoretisch geven AAD-apparaten betere resultaten in termen van geneesmiddelverlies, maar vanwege het ontbreken van grote klinische studies bij CF-patiënten is het moeilijk deze vernevelaars te evalueren. Dit geldt ook voor droogpoederinhalatoren, waar toekomstig onderzoek hun toegevoegde waarde voor de behandeling van CF-patiënten zal moeten uitwijzen.

Vanuit theoretisch oogpunt lijkt droogpoederinhalatie de beste eigenschappen te hebben voor CF-patiënten vanaf 6-8 jaar oud, omdat droogpoederinhalatie mogelijk is met een klein en snelwerkend apparaat dat, afhankelijk van de gebruikte techniek, zonder elektriciteit kan werken. Bovendien kunnen we een droogpoederinhalator de vorm geven van een wegwerpapparaat voor eenmalig gebruik, wat kruiscontaminatie en blootstelling van CF-patiënten aan resistente bacteriën voorkomt.

Conclusie

De inhalatie van antibiotica tegen *P. aeruginosa* is een hoeksteen geworden van de behandeling van CF-patiënten. Nu deze benadering succesvol is gebleken, wordt uitgebreide aandacht gegeven aan de technische aspecten van inhalatie. De nadruk ligt op innovatieve geneesmiddelfiguresystemen, soms in combinatie met specifieke geneesmiddelformuleringen, die ons in staat stellen tot reproduceerbare toediening van hoge doses in korte tijd. Het uiteindelijke doel is de preventie, beperking en behandeling van longschade met het oog op handhaving en verbetering van de kwaliteit van leven. Het is de hoop dat deze benaderingen zullen uitmonden in een verdere klinische vooruitgang en verbetering van de levensverwachting van CF-patiënten. Helaas zijn er nog weinig langetermijngegevens beschikbaar over de klinische voordelen en eventuele nadelen voor CF-patiënten van

nieuwe inhalatoren en middelen tegen *P. aeruginosa*. Totdat meer informatie beschikbaar komt, blijven de suboptimale conventionele jetvernevelaars de pijlers van de CF-therapie met inhalatie-antibiotica tegen *P. aeruginosa*.

LITERATUUR

- 1 Patient Registry Annual Data Report 2000. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2001.
- 2 Patient Registry Annual Data Report 2005. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
- 3 Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142(6):631-6.
- 4 Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30.
- 5 Le Brun PP, Vinks AA, Touw DJ, et al. Can tobramycin inhalation be improved with a jet nebulizer? *Ther Drug Monit*. 1999;21(6):618-24.
- 6 Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):228-31.
- 7 Newman SP, Woodman G, Clarke SW. Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern. *Thorax*. 1988;43(4):318-22.
- 8 Brand P, Meyer T, Häussermann S, et al. Optimum peripheral drug deposition in patients with cystic fibrosis. *J Aerosol Med*. 2005;18(1):45-54.
- 9 Le Brun PP, de Boer AH, Gjaltema D, et al. Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 1: the choice of a nebulizer. *Int J Pharm*. 1999;189(2):205-14.
- 10 Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001;18(1):228-42.
- 11 Byrne NM, Keavey PM, Perry JD, et al. Comparison of lung deposition of colomycin using the HaloLite and the Pari LC Plus nebulisers in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2003;88(8):715-8.
- 12 Kastelik JA, Wright GA, Aziz I, et al. A widely available method for the assessment of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(6):513-9.
- 13 Marsden RJ, Conway SP, Dodd ME, et al. Comparison of the HaloLite adaptive aerosol delivery (AAD) system with a high output nebuliser system in cystic fibrosis patients [poster 114]. *Thorax* 2002;57:48-94.
- 14 Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R, et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow rapid nebulizer in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(5):332-7.
- 15 Lenney W, Edenborough F, Kho P, Kovarik JM. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC Plus jet nebuliser in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):9-14.
- 16 Guy EL, Bosomworth M, Denton M, Conway SP, et al. Serum tobramycin levels following delivery of tobramycin (Tobi) via eFlow advanced nebuliser in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):292-5.
- 17 Rottier BL, van Erp CJ, Sluyter TS, et al. Changes in performance of the Pari eFlow rapid and Pari LC Plus during 6 months use by CF patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2009;22(3):263-9.
- 18 Newhouse MT, Hirst PH, Duddu SP, et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers. *Chest*. 2003;124(1):360-6.
- 19 Konstan MW, Geller DE, Mini P, et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct 20. [Epub ahead of print]
- 20 Goldman JM, Bayston SM, O'Connor S, Meigh RE. Inhaled micronised gentamicin powder: a new delivery system. *Thorax*. 1990;45(12):939-40.
- 21 Crowther Labiris NR, Holbrook AM, Chrystyn H, et al. Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1711-6.
- 22 Le Brun PP, de Boer AH, Mannes GP, et al. Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;54(1):25-32.
- 23 Westerman EM, de Boer AH, Le Brun PP, et al. Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study. *J Cyst Fibros*. 2007;6(4):284-92.

- 24 Westerman EM, de Boer AH, Le Brun PPH, et al. Dry powder inhalation of colistimethate sodium in cystic fibrosis patients using the Twincer® inhaler: pulmonary deposition after adapted conditions. In: Westerman EM. Studies on antibiotic aerosols for inhalation in cystic fibrosis [dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2009.
- 25 CHMP summary of positive opinion for TOBI podhaler. London: European Medicines Agency; 2010. EMA/CHMP/571131/2010.
- 26 de Boer AH, Hagedoorn P, Westerman EM, et al. Design and in vitro performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer) for high powder doses. *Eur J Pharm Sci.* 2006;28(3):171-8.
- 27 Westerman EM, de Boer AH, Le Brun PP, et al. Dry powder inhalation of colistin sulphomethate in healthy volunteers: a pilot study. *Int J Pharm.* 2007;335(1-2):41-5.
- 28 Drug development pipeline. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation. www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline. Geraadpleegd 31 maart 2011.
- 29 Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009;135(5):1223-32.
- 30 Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(11):1121-34.
- 31 Cayston. Samenvatting van de productkenmerken. 2009 Sep 21. <http://eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=299150964504427954>.

Praktisch farmacogenetisch advies; een update van richtlijnen

Jesse Swen

Een van de barrières voor de klinische toepassing van farmacogenetica is de beperkte kennis over dit onderwerp onder artsen en apothekers. Richtlijnen kunnen helpen bij de interpretatie van een farmacogenetische test maar zijn niet beschikbaar. Daarom heeft het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP in 2005 een werkgroep opgericht met het doel om arts en apotheker te helpen bij het in de praktijk toepassen van farmacogenetica door per genotype-geneesmiddelcombinatie dosisadviezen op te stellen en die beschikbaar te maken via de elektronische systemen voor medicatiebewaking en prescriptie.

De gehanteerde werkwijze is eerder in detail beschreven [1]. Na literatuuronderzoek werden alle beschikbare artikelen beoordeeld ten aanzien van twee criteria: de kwaliteit van de onderbouwing werd gescoord op een vijfpuntsschaal en de relevantie van het klinische effect op een zevenpuntsschaal. Voor elke genotype-geneesmiddelcombinatie werd een risicoanalyse gemaakt met daarin een overzicht van de geraadpleegde literatuur, de scores voor kwaliteit van de onderbouwing en relevantie van het klinisch effect, en het advies. Adviezen bestonden uit dosisaanpassing, selectie van een alternatief middel, spiegelbepaling, waarschuwing voor bijwerking, enzovoort.

In de recente update worden voor 53 geneesmiddelen adviezen beschreven [2]. De adviezen zijn landelijk beschikbaar via de G-Standaard. De geneesmiddelen zijn geassocieerd met genen die coderen voor CYP2D6 (n = 25), CYP2C19 (n = 11), CYP2C9 (n = 7),

thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) (n = 3), dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) (n = 3), subeenheid 1 van vitamine-K-epoxidoreductase (VKORC1) (n = 2), uridinedifosfaatglucuronosyltransferase-1A1 (UGT1A1), HLA-B*44, HLA-B*5701, CYP3A5 en factor V Leiden (fVL) (elk n = 1). Voor 39 van de onderzochte geneesmiddelen (74%) werden dosisaanpassingen geadviseerd. De kwaliteit van de gevonden artikelen werd in 49% als categorie 4 (hoogste kwaliteit) gescoord en in 37% als categorie 3 (matige kwaliteit). Voor 59 (36%) van de gen-geneesmiddelcombinaties werd het klinisch effect gescoord als categorie C [klinisch effect, langdurig ongemak (48-168 uur) zonder restverschijnselen].

Deze publicatie laat zien dat Nederland op het gebied van de toepassing van farmacogenetica internationaal koploper is, door de eerste landelijk verspreide farmacogenetica-dosisadviezen te hebben die beschikbaar zijn tijdens elektronische prescriptie en medicatiebewaking.

LITERAATUUR

- 1 Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(5):781-7. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(1):175.
- 2 Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):662-73.

Swen J. *Praktisch farmacogenetisch advies; een update van richtlijnen.* PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:e1116.