
Micropoederformuleringen voor pulmonaire vaccinatie met difterietoxine

Suzanne Vink-Hermeling

Vanwege de instabiliteit van antigenen in het maagdarmkanaal worden tot nu toe de meeste vaccins toegediend door middel van een injectie. De nadelen van de injecties zijn onder andere hoge productiekosten en de noodzaak van getraind personeel om de injecties toe te dienen. Pulmonaire toediening van vaccins is recentelijk vergeleken met parenterale vaccinatie. De luchtwegen hebben een grote oppervlakte (ongeveer 75 m²) waar stoffen geabsorbeerd kunnen worden. Ook wordt deze oppervlakte goed doorbloed en is de proteolytische activiteit er laag. Amidi e.a. hebben onderzoek gedaan naar de effectiviteit van N-trimethylchitosan (TMC) en dextraandeeltjes als dragers voor de pulmonaire toediening van vaccins van difterietoxine (DT). Hiertoe werden waterige oplossingen van polymeer met DT gedroogd met superkritisch CO₂. Dit resulteerde in deeltjes met een diameter van 2-3 µm en een watergehalte van 2-3 %. Pulmonaire immunisatie van

cavia's met TMC-DT-deeltjes leverde een grote immunologische respons. Niet alleen werden de antistoffen IgM, IgG1 en IgG2 gemeten, maar ook neutraliserende antistoffen. De titers na pulmonaire immunisatie met de TMC-DT-deeltjes waren significant hoger dan de titers na subcutane immunisatie van DT geabsorbeerd aan aluin. De dextraan-DT-deeltjes waren nauwelijks immunogeen na pulmonaire immunisatie. De TMC-DT-deeltjes waren als enige van de geteste formuleringen in staat IgA-antistoffen in de longen op te wekken. Alle gegevens laten zien dat pulmonaire toediening van TMC-DT-deeltjes een veelbelovende immunisatiemethode is.

Amidi M, Pellikaan HC, Hirschberg H, de Boer AH, Crommelin DJ, Hennink WE, Kersten G, Jiskoot W. Diphtheria toxoid-containing microparticulate powder formulations for pulmonary vaccination: preparation, characterization and evaluation in guinea pigs. *Vaccine*. 2007;25(37-38):6818-29.

Seizoenen verklaren 2 % variatie in lithiumspiegels

Marcel Bouvy

Lithium wordt in de proximale tubuli samen met natrium teruggesorbeerd vanuit de pro-urine. Wanneer de proximale reabsorptie van natrium toeneemt door een verminderde natriumname of door extra natriumverlies, kan dit leiden tot verhoogde lithiumspiegels. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat met name antibioticagebruik geassocieerd was met verhoogde lithiumspiegels. Omdat antibioticagebruik een proxy is voor infecties en er geen mechanisme voor een directe geneesmiddelinteractie bekend is, lijkt verlies van vocht en zout door koorts de meest waarschijnlijke verklaring.

Dit riep de vraag op of een verhoogde buitentemperatuur ook via een verhoogde lichaamstemperatuur de lithiumspiegel zou beïnvloeden. Eerder onderzoek suggereert hogere lithiumspiegels in de zomer dan in andere seizoenen. Nederlandse onderzoekers hebben beschikbare gegevens over lithiumspiegels uit drie ziekenhuizen over de periode 1995-2004 in een originele benadering gekoppeld aan de temperatuurgegevens van het KNMI. Daarbij werd bekeken of er associaties bestaan tussen de lithiumspiegel en de gemiddelde dagtemperatuur op de dag voorafgaand aan de lithiumbepaling. Er werd zowel gekeken naar de absolute hoogte van de lithiumspiegels als naar het optreden van toxische lithiumspiegels. Bij de analyse werd gecorrigeerd voor de intra-individuele variabiliteit in lithiumspiegels.

In totaal werden 41.102 lithiumspiegels van 3054 patiënten betrokken in de analyse. Er werd een statistisch significante relatie

gevonden van de hoogte van de lithiumspiegels met het seizoen (hoogste in de zomer) en met de temperatuur (hoogste bij een gemiddelde dagtemperatuur van 15-20 °C). De temperatuur en de seizoenen verklaarden echter schommelingen in de lithiumspiegels van maximaal 2 %. Bovendien bleken toxische spiegels juist vaker voor te komen in de winter. De auteurs hadden voor deze laatste bevinding geen goede verklaring en suggereerden dat dit bijvoorbeeld zou kunnen samenhangen met meer opzettelijke lithiumtoxicaties in de winter.

Vergeleken met eerder onderzoek waren de effecten van seizoen en temperatuur op de lithiumspiegels beperkt, wat mogelijk samenhangt met verschillende klimaten in de voorafgaande onderzoeken of met menselijk gedrag, zoals compenseren van vocht- en zoutverlies door patiënten op warme dagen. Dit kan ook worden geïnterpreteerd als een teken dat patiënten goed weten hoe zij vocht- en zoutverlies op warme dagen moeten compenseren. Hoewel dit onderzoek geen klinisch relevante problemen met lithiumspiegels aantoonde, blijft het van belang om patiënten goed voor te lichten over de invloed van vocht- en zoutname op de lithiumspiegel.

Wilting I, Fase S, Martens EP, Heerdink ER, Nolen WA, Egberts AC. The impact of environmental temperature on lithium serum levels. *Bipolar Disord*. 2007;9(6):603-8.