

Zero-residual syringe als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie – Antwoord van de auteurs

Maartje S. Jacobs ^{a*}, Wietske L. Hemminga ^b, Herman J. Woerdenbag ^c, Marjan Bouma ^a en Jan Reindert Moes ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie, Martini Ziekenhuis Groningen.

^b Apotheker in opleiding, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Afdeling Farmacie, Basiseenheid Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: m.jacobs@mzh.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Weerwoord op: Pereboom M, Becker ML, Verweij SL, van der Hoeven RTM, Mulder IJ. Zero-residual syringe als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie – Reactie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;1:c1603.

Citeer als: Jacobs MS, Hemminga WL, Woerdenbag HJ, Bouma M, Moes JR. Kwalificatie van de zero-residual syringe als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie – Antwoord van de auteurs. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;1:c1604.

Wij citeren in ons artikel slechts de conclusie van een commissie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers dat de USP-eis niet haalbaar is voor oogheelkundige oplossingen (oogdruppels) [1]. Deze citatie reflecteert niet onze eigen mening maar zet de resultaten in een bredere context. Het is ook niet onze onderbouwing om de eisen uit de Europese Farmacopee te hanteren voor deeltjes in intravitreale injecties. Het uitwijken naar een andere Farmacopee wordt niet genegeerd, maar is hier niet aan de orde. De Europese Farmacopee bevat een eis voor deeltjes in parenteralia en is dus inclusief intravitreale injecties.

Een direct verband tussen *subvisible particles* (niet-zichtbare deeltjes) in op voorraad klaargemaakt bevacizumab en het ontstaan van steriele ooginfecties (steriele endoftalmitis) is tot op heden onvoldoende onderzocht en blijft een onderwerp van discussie. De artikelen die Pereboom e.a. aanhalen geven vooral een vergelijking van de oculaire veiligheid van bevacizumab en ranibizumab, zonder duidelijk onderscheid in de bereidingswijze. Hiermee kan feitelijk alleen een verschil tussen de twee geneesmiddelen worden aangetoond. De etiologie van steriele endoftalmitis onafhankelijk van het toegediende geneesmiddel blijft onzeker en een multifactoriële oorzaak kan niet worden uitgesloten. De complicatie komt weinig voor en lijkt zich vooral te ontwikkelen in de context van *off-label*-gebruik van geneesmiddelen [2].

De enige zuivere vergelijking die een causaal verband kan aantonen tussen *subvisible particles* in bevacizumab en steriele ooginfecties is een dubbelblind gerandomiseerde vergelijking van individueel aseptisch bereid bevacizumab versus aseptisch op voorraad bereid bevacizumab. Een dergelijke vergelijking ontbreekt tot op heden in de literatuur. Het genoemde artikel van Santenova e.a. kwantificeert alleen het gehalte aan monomeer bevacizumab en de bepaling van deeltjes wordt gedaan aan hand van een gemiddelde deeltjesgrootte in nm [3]. Deze resultaten kunnen niet worden gespiegeld aan één van de eisen uit de Europese dan wel Amerikaanse Farmacopees die uitgaan van de hoeveelheid deeltjes van $\geq 10 \mu\text{m}$ en $\geq 25 \mu\text{m}$. Als beperking geven deze auteurs zelf ook aan dat een verschuiving van de deeltjesgrootteverdeling in de richting van grotere deeltjes percentueel zeer laag is ten opzichte van het volume.

Wij hebben vernomen dat de aanwezigheid van deeltjes in intravitreale injecties onder de aandacht is binnen de beroepsgroep van oogheelkundigen. Dit zeer relevante probleem is ook een aandachtspunt in de werkgroep 'Medische Retina' zodat hierover op korte termijn mogelijk meer duidelijkheid zal komen.

Onderzoek naar de incidentie van steriele ooginfecties na intravitreale toediening van bevacizumab hebben wij nog niet uitgevoerd, maar dit zou een mogelijk vervolgonderzoek kunnen zijn. Op basis van eigen houdbaarheidsonderzoek, literatuurgegevens en het voldoen aan de vigerende Farmacopee-eisen is de kwaliteit en houdbaarheid van aseptisch op voorraad bereid bevacizumab naar onze mening voldoende geborgd en daarmee de kwaliteit van de patiëntenzorg niet in gevaar. ■

Literatuur

- 1 Boeke AW, Den Hartigh J, Le Brun PPH, et al. Normering deeltjes in oogdruppels. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2012.
- 2 Marticorena J, Romano V, Gómez-Ulla F. Sterile endophthalmitis after intravitreal injections. *Mediators Inflamm*. 2012;928123.
- 3 Santenova A, Sanchez-Negrin E, Gutierrez F, et al. Assessment of bevacizumab quality and stability in repackaged syringes for clinical use. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23:343-47.