

RIVM rapport 605910 005

**Geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen:
ontwikkelingen en toekomstverwachtingen**

G.W.M. Peters-Volleberg, J. Kinzel, J.J. Tukker

september 2001

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de directie RIVM, in het kader van project 605910/AB, Brede Oriëntatie Medische Hulpmiddelen, toekomstverkenningen van Medische Hulpmiddelen en Medische technologieën.

J. Kinzel was gedurende het eerste deel van het onderzoek werkzaam bij het RIVM. Tegenwoordig werkt zij bij de Algemene Farmaceutische Inspectie in Brussel. J. Tukker is werkzaam bij de Faculteit Farmacie van de Universiteit Utrecht.

Abstract

Drug delivery devices: recent and future developments

This study, which constitutes part of the Public Health Status and Forecast 2002 produced by the National Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands, describes the state of the art on drug delivery devices and future developments concerning their use. Many examples of new or improved drug delivery devices are concluded here to have improved drug therapy and patient convenience in the last decade. However, besides the development of new active compounds, the improvement of drug delivery devices will be a key factor in the development of drug therapy in the future.

In drug therapy, both administration and formulation of substances is difficult. For this reason, a drug delivery device is required to stabilise the characteristics of these substances. The application of gene therapy is, for example, still hampered by the lack of adequate means of administration. New drug delivery devices with colloidal carriers (e.g. liposomes or polymers) are expected to play an important role in the treatment of life-threatening, frequently occurring or difficult-to-cure diseases. As macromolecular and other complex compounds will become more and more important in the future, the technology that facilitates the administration of these substances will have to improve accordingly.

Voorwoord

Eén van de thema's van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) 2002, betreft 'Medische Hulpmiddelen'. De VTV wil hiermee een bijdrage leveren aan de informatiebehoefte voor de beleidsontwikkeling van het Ministerie van VWS. De algemene doelstelling is als volgt: het bijeenbrengen, analyseren en integreren van kennis en gegevens, die van belang zijn voor de beleidsvorming op het gebied van volksgezondheid en zorg. In dit kader wordt een aantal studies verricht. Dit rapport beschrijft de medisch-technologische ontwikkelingen op het gebied van de geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen in de brede zin van het woord en de effecten hiervan op de gezondheid en de gezondheidszorg.

De auteurs zouden de volgende personen hartelijk willen danken voor hun hulp bij het tot stand komen van dit rapport:

- Prof. Dr. D.D. Breimer, Universiteit Leiden voor het reviewen
- Prof. Dr. D.J.A. Crommelin, Universiteit Utrecht voor het reviewen
- Prof. Dr. Ir. W.E. Hennink, Universiteit Utrecht voor het interview
- Prof. Dr. G. Storm, Universiteit Utrecht voor het interview.

Inhoud

Samenvatting	7
1. Inleiding	9
2. Medisch-technologische ontwikkelingen gedurende de afgelopen decennia	11
2.1 Toedieningsvormen en -systemen voor parenterale toediening	12
2.2 Toedieningsvormen voor oraal gebruik	16
2.3 Toedieningsvormen en -systemen voor mucosale toediening	19
2.4 Toedieningsvormen en -systemen voor (trans)dermale toediening	24
3. Toekomstverwachtingen	27
3.1 Toedieningssystemen voor parenterale toediening	27
3.2 Toedieningsvormen voor oraal gebruik	29
3.3 Toedieningsvormen en -systemen voor mucosale toediening	30
3.4 Toedieningsvormen en -systemen voor (trans)dermale toediening	32
3.5 Trends in de ontwikkeling van toedieningsvormen en -systemen	33
4. Gezondheid en zorg: huidige situatie	39
4.1 Het huidige aantal patiënten met astma/COPD, glaucoom en osteoporose	41
4.2 De gezondheidstoestand van patiënten met astma/COPD, glaucoom en osteoporose	43
4.3 Het gebruik en de kosten van zorg	44
5. Gezondheid en zorg: de toekomst	47
5.1 Schatting van het toekomstige aantal patiënten met astma/COPD, glaucoom en osteoporose, mogelijkheden tot preventie en behandelingsmethoden	47
5.2 Schatting van de toekomstige omvang en kosten van geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen	51
6. Conclusie	53
Literatuur	55
Bijlage I. Lijst van afkortingen	58
Bijlage II. Kosten van gezondheidszorg voor astma/COPD, en osteoporose en heupfracturen	59
Verzendlijst	60

Samenvatting

Een geneesmiddeltoedieningsvorm is het geheel aan hulpstoffen waarin de werkzame stof wordt verwerkt, en een toedieningssysteem is soms nodig als hulpmiddel om de vorm toe te dienen. Een geneesmiddeltoedieningsvorm of –systeem is vrijwel altijd noodzakelijk omdat de werkzame stof niet zomaar aan de patiënt kan worden toegediend. Vele voorbeelden van nieuwe en veranderde toedieningsvormen hebben in de afgelopen decennia het licht gezien, en hebben bijgedragen aan een veranderende therapie. Veelal betekent dit een vergroting van het gebruiksgemak voor de patiënt. - Toch blijft er nog een grote behoefte aan verdere ontwikkeling van toedieningsvormen en –systemen. Naast het ontwikkelen van nieuwe werkzame stoffen zijn toedieningsvormen en –systemen essentieel in de verdere verbetering van de therapie voor veel ziekten.

Nieuwere toedieningsvormen met colloïdale dragers (zoals liposomen en polymeren) zullen een belangrijkere rol gaan spelen in de behandeling van levensbedreigende, veel voorkomende, of nog niet of moeilijk te behandelen ziekten. Naast deze geheel nieuwe ontwikkelingen zal ook de zoektocht naar methodes om bestaande stoffen veiliger en effectiever toe te dienen zich blijven voortzetten.

In de toekomst zullen er namelijk steeds meer macromoleculaire en complexe verbindingen als werkzame stof worden toegediend. Niet alleen qua toediening maar ook qua formulering zijn dit veelal lastige verbindingen. Een toedieningsvorm is dan noodzakelijk om de eigenschappen van deze werkzame stoffen onder verschillende omstandigheden (productie, opslag, toediening aan het lichaam) constant te houden. Dat toedieningsvormen een belangrijke rol kunnen spelen blijkt bijvoorbeeld uit de gang van zaken bij genterapie: de toepassing van genterapie wordt vertraagd door toedieningsproblemen.

Een overzicht van de stand van zaken met betrekking tot veel voorkomende toedieningsvormen en –systemen wordt beschreven in dit rapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Tevens wordt een overzicht gegeven van mogelijke toekomstige ontwikkelingen. Dit rapport maakt deel uit van serie rapporten over de stand van zaken en toekomstige ontwikkelingen voor een aantal uiteenlopende medische en farmaceutische technologieën en over de effecten hiervan op de gezondheid en de gezondheidszorg, als onderdeel van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002.

1. Inleiding

Reeds lang worden werkzame stoffen uit natuurlijke bronnen of gesynthetiseerd toegediend om lijden te verlichten of ziekten te genezen. Aanvankelijk gebeurde dit vooral door de stof via de mond (oraal) toe te dienen in de vorm van een drankje. Met de voortschrijding der techniek werd het mogelijk intraveneus te doseren. Dit is vooral bruikbaar voor verbindingen die direct in de bloedbaan gebracht wél werkzaam zijn, maar na orale gift niet opgenomen worden, of omdat in levensbedreigende situaties orale opname te langzaam gaat. Andere routes werden pas in de loop van de vorige eeuw gebruikt voor systemische toediening, anders dan voor lokale werking. Toen bleken hoe langer hoe meer verbindingen niet oraal opneembaar te zijn. Bovendien blijken injecties niet altijd een goed alternatief om veelvuldig (meerdere malen per dag) en buiten het ziekenhuis toe te dienen.

Tekstblok 1.1: Enkele begrippen

Een werkzame stof of farmacon is een chemische of biologische verbinding die in het lichaam bepaalde fysiologische parameters of het ziektebeeld wijzigt.

Onder een geneesmiddel wordt verstaan de werkzame stof(fen) in de toedieningsvorm; de toedieningsvorm is een combinatie van hulpstoffen bedoeld om de werkzame inhoudstof te kunnen doseren, stabiel te maken, op een bepaalde wijze aan het lichaam af te geven, etcetera.

Een toedieningssysteem is een hulpmiddel om het geneesmiddel te kunnen toedienen, een vernevelaar, injectiespuit, etc. en zou als volgt gedefinieerd kunnen worden: 'een middel, methode of manier waarbij de juiste hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam wordt bezorgd, op een zo gemakkelijk, eenvoudig en betrouwbaar mogelijke wijze die bovendien gebruiksvriendelijk is' (Williams, 1997).

Er zijn in beginsel twee manieren om een geneesmiddel af te leveren: lokaal (het verspreidingsgebied is beperkt) en systemisch (over het gehele lichaam verdeeld).

De rol van een toedieningsvorm kan meervoudig zijn: de primaire functie van een toedieningsvorm is een werkzame stof in of aan het lichaam af te geven, op een dergelijke wijze dat de stof de gewenste werking kan uitoefenen, en bij voorkeur ook nog op de juiste plaats. Werkzame stoffen hebben naast hun gewenste werking ook veelal ongewenste bijwerkingen. In het sturen van zowel de gewenste werking als de bijwerkingen kunnen toedieningsvormen een belangrijke rol spelen om te zorgen dat de bloedspiegel tussen de therapeutische en toxische spiegel blijft hangen (zie tekstblok 1.2). Dit houdt in dat afhankelijk van het farmacon in kwestie, de toedieningsvorm de stof soms het beste binnen korte tijd kan afgeven (als deze stof geen of weinig bijwerkingen heeft), of in andere gevallen heel langzaam gedurende lange tijd moet afgeven om te zorgen dat de spiegel op een redelijk constant niveau blijft. Verder is in veel gevallen de werkzame stof zo laag gedoseerd dat deze aangevuld moet worden met een niet-werkzame hulpstof om toegediend te kunnen worden. Maar de toedieningsvorm kan ook tot doel hebben het middel te beschermen tegen ontleding door licht en vocht, om smaak te maskeren, om afgifte te regelen en te sturen, en dergelijke. Conclusie: Er bestaat dus in een aantal gevallen duidelijk behoefte aan sturende en voorspelbaar

afgevende toedieningsvormen en -systemen, waarbij het doel is: optimale werking, geen bijwerkingen, besparing van kosten en kwaliteit van leven voor de patiënt.

Tekstblok 1.2: De farmacokinetiek van farmaca.

Voor een goed begrip van de werking en de functie van werkzame stoffen dient men zich een paar zaken te realiseren. Voor het verlichten of genezen van een ziekte worden therapeutisch werkzame stoffen van diverse oorsprong gebruikt, die ergens in het lichaam aangrijpen op cellulair niveau, veelal door aan te grijpen aan een receptor. Het is in vele gevallen niet mogelijk om de werkzame verbinding direct op de plaats van werking te brengen. Wanneer een werkzame verbinding in een toedieningsvorm zit zal deze vanuit deze vorm worden afgegeven en al of niet rechtstreeks in de bloedbaan komen van waaruit die zich over het lichaam verdeelt. De mate waarin deze verbinding zich over alle delen van het lichaam verdeelt hangt af van de zogenaamde fysisch-chemische eigenschappen van de stof, met name molecuulgewicht (beter –grootte), wateroplosbaarheid en lipofiliteit. Echter, terwijl het farmacon door het lichaam reist, wordt het in de meeste gevallen door metabole processen omgezet in een of meer metabolieten. Dit laatste gebeurt meestal in de lever. Vervolgens wordt de al of niet gemetaboliseerde stof meestal via de nieren in de urine uitgescheiden. Een consequentie van deze serie van kinetische processen is dat het farmacon bij opname in de bloedbaan een klimmende concentratie vertoont (de concentratie wordt ook wel ‘bloedspiegel’ genoemd), die vervolgens door verdeling-, omzetting en excretie weer gaat afnemen. De snelheid waarmee de bloedspiegel afneemt, wordt vaak aangeduid met de halfwaardetijd. Dit is de tijdsperiode die nodig is om de concentratie in het bloed tot de helft van de oorspronkelijke waarde te laten dalen. Een eenvoudige consequentie van dit spel van opname en excretie is dat als de opname per tijdseenheid gelijk is aan de eliminatie, de bloedspiegel constant blijft, iets wat men soms poogt te bereiken via toepassing van bepaalde toedieningsvormen (zie verder). In veel gevallen is het (farmacodynamische) effect van een werkzame stof rechtstreeks te koppelen aan een bepaalde bloedspiegel: is de waarde lager, dan is er geen effect. Vervelend genoeg is er ook een spiegel waarbij de eerder genoemde bijwerkingen een rol gaan spelen: bij de ‘toxische spiegel’. Is de spiegel hoger dan deze, dan treden bijwerkingen op.

In dit rapport zal van verschillende toedieningsroutes worden aangegeven hoe in deze behoefte kan worden voorzien, door manipulatie van toedieningsvormen of toepassing van speciale technieken. Een selectie van het huidige aanbod aan toedieningsvormen en -systemen is beschreven in hoofdstuk 2, evenals de ontwikkelingen daarvan gedurende de afgelopen decennia. In hoofdstuk 3 wordt met betrekking tot deze technieken verder ingegaan op het lopende onderzoek en toekomstperspectieven. In hoofdstukken 4 en 5 komen de consequenties voor de gezondheidstoestand en voor de zorg aan bod, voor enkele ziektebeelden (astma/COPD, glaucoom en osteoporose), voor respectievelijk de huidige situatie en de toekomst. Hoofdstuk 6 biedt tot slot plaats voor discussie en de conclusie.

De gegevens uit dit rapport zijn verkregen door literatuurstudie en interviews met experts op het gebied van farmaceutische geneesmiddelenbereiding.

2. Medisch-technologische ontwikkelingen gedurende de afgelopen decennia

Vóór 1950 kon met betrekking tot het toedienen van een werkzame stof ruwweg een keuze gemaakt worden tussen het parenteraal (veelal dus gebruikt voor toediening via injectie), oraal (via het maagdarmkanaal), of dermaal (op de huid) toedienen van de werkzame stof, eventueel in combinatie met hulpstoffen (Evers, 1997). De twee eerste routes werden gebruikt om stoffen systemisch beschikbaar te krijgen, waarbij de orale route ook gebruikt kan worden voor lokale toediening van stoffen, bij aandoeningen aan de maag, of dikke darm bijvoorbeeld. De dermale toediening werd uitsluitend gebruikt om stoffen lokaal aan te brengen, bij infecties, pijn, en dergelijke, waarbij de werking hetzij op of vlak onder de huid moest plaatsvinden, dan wel in het direct daaronder gelegen spierweefsel.

Vanaf omstreeks 1950 hebben de geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen een enorme ontwikkeling ondergaan met als drijfveer de wensen van de medici en de gebruikers zoals patiënten, verpleegkundigen, ouders en verzorgers (Evers, 1997). Deze wensen waren vooral gebaseerd op een streven naar een betere controle op, en het beheersen van het toedienen van werkzame stoffen. Nieuwe toedieningsvormen en -systemen op het gebied van de pulmonale (via de long, na inhalatie), nasale (via de neus), vaginale (via het slijmvlies van de vagina), rectale (via het slijmvlies van het rectum), oculaire (via het oog) en transdermale (*door* de huid) toediening van de werkzame stoffen zijn sindsdien ontwikkeld, evenals naaldloze parenterale toedieningsystemen (Pouton, 1999). Daarnaast zijn er toedieningsvormen ontwikkeld die bestemd zijn voor het gericht afleveren van werkzame stoffen in de hersenen, in lichaamsholten en aan weefselspecifieke cellen zoals bijvoorbeeld kankercellen (Langer, 1998).

Er is een grote behoefte aan kennis van het basismechanisme van het transport van een farmacon in het lichaam in het algemeen en specifiek in en naar het weefsel en de cellen. Deze kennis zal helpen om selectieve en gerichte bezorging van een werkzame stof op de plek waar het zijn werking kan doen, te waarborgen. Daarnaast is kennis van 'hoe de geneesmiddeltoedieningsvorm zich in het lichaam gedraagt' van belang omdat deze kennis min of meer bepaalt hoe het farmacon 'bezorgd' wordt. Gedurende de afgelopen tien jaar zijn enkele aspecten van bovenstaande vragen beantwoord maar zijn er ook vele nieuwe vragen gerezen. Een groot aantal ontwikkelde producten is sindsdien op de markt geïntroduceerd, welke verschillen in invasiviteit (belasting voor de patiënt). In de volgende paragrafen worden deze ontwikkelingen van de diverse geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen besproken alsmede de huidige stand van zaken. Het huidige aanbod is erg groot en daarom is gekozen hieruit een selectie te bespreken in het onderhavige rapport. De indeling van de verschillende paragrafen is gebaseerd op de toedieningsweg, waarbij achtereenvolgens aan bod zullen komen: de parenterale, orale, mucosale (nasale, pulmonale, oculaire, rectale, vaginale) en (trans)dermale route.

2.1 Toedieningsvormen en -systemen voor parenterale toediening

Algemeen

De uitdrukking ‘parenteraal’ betekent eigenlijk ‘met omzeilen van de darmen’. De parenterale toedieningsroute (toediening per injectie) is letterlijk de route die ‘buiten de darm’ omgaat en slaat op alle routes die niet via de mond gaan. De term wordt echter meestal gebruikt voor toediening via injectie: bijvoorbeeld in de spier (intramusculair), onder de huid (subcutaan) of in de veneuze bloedvaten (intraveneus). Historisch gezien is de parenterale route ook lange tijd het enige alternatief is geweest om stoffen toe te dienen die niet via de mond konden worden opgenomen. Toen later de andere routes ook werden onderzocht en toegepast is het begrip parenteraal gehandhaafd gebleven voor deze beperkte toedieningsroute. Een overzicht van historische ontwikkelingen op het gebied van parenterale toediening is beschreven door Robinson (1995).

Bij intraveneuze toediening wordt het farmacon rechtstreeks in het veneuze vaatstelsel gebracht. Op deze wijze wordt het snelst een systemisch effect bewerkstelligd en deze route is vaak een eerste keuze bij levensbedreigende situaties. De duur van de werking is bij een ‘normale’ intraveneuze toediening afhankelijk van de verblijftijd van het farmacon in de bloedbaan, of liever op de plaats van werking. Hierbij spelen dosis, verdeling over het lichaam, metabolisme en excretie van het farmacon zelf en zijn metabolieten een belangrijke rol. De afgifte vanuit de toedieningsvorm speelt geen rol bij een normale intraveneuze toediening daar de verbinding in één keer geheel vrijkomt (dus een biologische beschikbaarheid van 100% heeft).

Tekstblok 2.1: Biologische beschikbaarheid

Biobeschikbaarheid, of beter biologische beschikbaarheid, is een waarde die aangeeft welke fractie van een toegediende werkzame stof via een bepaalde route in de algemene circulatie komt. Een biologische beschikbaarheid van 100 % geeft aan dat alle stof vanuit de toedieningsvorm in de algemene circulatie komt, zoals bij intraveneuze toediening. Bij 0 % komt er dus geen werkzame stof in de circulatie.

Tevens geeft de originele basisdefinitie van dit begrip aan dat ook de snelheid waarmee het de circulatie binnenkomt een onderdeel van dit begrip is.

Er kleven nadelen aan de intraveneuze toediening van farmaca. Zo is deze toediening bijvoorbeeld niet plezierig voor de patiënt, en wordt dus bij voorkeur in het uiterste geval toegepast. Een tweede bezwaar is dat de stof in één keer vrijkomt en dan een piekwaarde in het bloed geeft en daalt met een snelheid die afhankelijk is van de kinetische eigenschappen van de stof zoals zijn verdeling en excretie. Een eenvoudige manier om deze snelle daling te voorkomen is de injectie gedurende langere tijd voort te zetten, hetzij door middel van een continu infuus of met behulp van een draagbare pomp (zie verder). Een andere benadering is om de farmaca niet op te lossen in de injectievloeistof (hetgeen gezien de soms te lage oplosbaarheid van het farmacon ook niet mogelijk is) maar de stof in te bouwen in colloïdale dragers (‘carriers’ zoals liposomen (zie verder).

Parenterale toedieningssystemen met naald

Het klassieke parenterale toedieningssysteem spuit en naald, heeft een hele revolutie ondergaan, zowel wat vormgeving als gebruik betreft. Zowel de reductie van de naalddikte als de toepassing van siliconen coatingstechnieken, waardoor de naalden met minder pijn door de huid en de weefsels dringen, waren grote verbeteringen. Eén van de ontwikkelingen waarvan veel werd en wordt verwacht betreft de 'pen-injector', vooralsnog vooral ingezet bij de behandeling van diabetes (zelfinjectie van insuline). Dit toedieningssysteem biedt echter ook mogelijkheden bij andere therapieën zoals de behandeling van erectiele dysfunctie. Dit systeem, in de vorm van een pen, bevat patronen met daarin het geneesmiddel dat via een naald wordt toegediend. Het feit dat de naald in het systeem verborgen zit en pas bij de toediening naar buiten komt kan voor een zeker psychologisch voordeel zorgen. Thans wordt nog veel onderzoek verricht om de bestaande systemen te optimaliseren (Williams, 1997).

Pompsystemen

Een van de vele, in de literatuur beschreven, vernieuwende technologieën is gebaseerd op een infusie-pompsysteem. Dergelijke systemen kunnen pulserend (volgens een vooraf ingestelde cyclus) of continu een werkzame stof toedienen. In sommige gevallen zijn de pompsnelheden ook door de patiënt regelbaar. Het zijn vaak lichtgewicht programmeerbare pompsystemen waarbij ook (indien nodig) tussendoor handmatig, extra werkzame stof via een intraveneus, subcutaan (onder de huid) of intraperitoneaal (in de buikholte) gelegen katheter kan worden afgegeven. Hierbij ziet men een verschuiving van de klassieke therapie die is gebaseerd op depot-preparaten (verlengd-werkingsprincipe) waar nodig naar een specifieke parenterale pulserende therapie (Evers, 1997).

Parenterale toedieningssystemen zonder naald

Een ander geneesmiddeltoedieningssysteem waar veel onderzoek naar wordt gedaan betreft de naaldloze parenterale toedieningssystemen. In 1947 werden al de eerste artikelen rondom naaldloze toedieningssystemen gepubliceerd, en vanaf die tijd worden ze ook in beperkte mate gebruikt (Houtzagers et al., 1988). Er zijn verschillende systemen op de markt: hetzij werkend op veerkracht en geschikt voor hergebruik, of met gaspatronen en bestemd voor éénmalig gebruik (Bonney, 1998). Dergelijke systemen bevatten een mengsel van de werkzame stof en eventuele hulpstoffen in vloeibare of droge vorm. De werkzame verbindingen worden met hoge snelheid zonder een naald in of door de huid of eventueel het slijmvlies (mucosaal) toegediend. Met dergelijke toedieningssystemen kunnen zowel traditionele farmaca alsook grotere moleculen als proteïnen, peptiden, oligonucleotiden en DNA-vaccins in de huid en mucosaal (via het slijmvlies) toegediend worden. Theoretisch bestaat er geen limiet voor de grootte van de werkzame stof die middels deze technologie wordt toegediend. Dit in tegenstelling tot passieve transdermale toediening van farmaca waarbij uitsluitend deeltjes met een relatief laag molecuulgewicht via diffusie getransporteerd kunnen worden (zie later).

Het principe van naaldloze injectie berust er op dat de farmacondeeltjes met grote kracht door de intacte huid (stratum corneum) worden geschoten. Hierbij wordt een zekere irritatie veroorzaakt, wat een lichte zwelling en roodkleuring tot gevolg heeft. Dit komt door zwelling van de bloedcapillairen ter plaatse. Hierdoor is er mogelijkwijze

ook sprake van een verbeterde afvoer van de farmaca via de capillairen. Een kritische parameter van een dergelijk systeem is het uiteindelijk in de bloedbaan terecht komen van de werkzame stof (Burkoth et al., 1999). Fabrikanten claimen een geringere pijnlijkheid en minder huidafwijkingen in vergelijking met naaldsystemen. Gebruikers rapporteerden echter onder andere pijn, bloeduitstortingen en bloedingen (Houtzagers et al., 1988). Door patiënten met diabetes worden deze systemen slechts in zeer beperkte mate gebruikt (Peters-Volleberg et al., 2000).

Parenterale toedieningsvormen met colloïdale dragers

Colloïdale dragers (deeltjes met een grootte van 25 nm tot 1 μm = 0.001 mm) kunnen in verschillende gevallen een goede rol als toedieningsvorm spelen. Zo zijn liposomen door hun eigenschappen zowel in staat om slecht oplosbare, lipofiele farmaca in hun wand te bouwen, als wateroplosbare, hydrofiele verbindingen in hun waterige kern (Gregoriadis, 1992). Op deze wijze kunnen farmaca in voldoende hoeveelheid toegediend worden waarbij ze na toediening de drager kunnen verlaten. Naar deze en andere, bijvoorbeeld macromoleculaire dragersystemen is het laatste decennium veel onderzoek verricht (Barrat, 2000). Deze suggestie werd al in 1906 door Ehrlich gedaan met het 'magic bullet' concept, en voor het eerst in 1975 door Ringsdorf voor polymeren voorgesteld.

Een farmacon dat ingebouwd is in een drager, en deze niet direct na injectie verlaat, vertoont niet meer zijn eigen kinetisch gedrag, maar zal de kinetiek van de drager gaan volgen. Indien de stof dus normaal een korte halfwaardetijd heeft en dus snel in bloedspiegel daalt, kan hij na inbouwen in een drager langzaam vrijkomen en zo langer een goede spiegel blijven geven. Draggers voor farmaca kunnen op allerlei wijzen worden gemanipuleerd, zodat het kinetisch gedrag van de drager ook naar wens veranderd kan worden. Indien kleine deeltjes van genoemde grootte in de bloedbaan gebracht worden, worden zij (in een snelheid afhankelijk van hun grootte) door de fagocyterende cellen in het lichaam, met name de macrofagen in de lever en de milt, weggevangen. Door manipulatie van de dragers kunnen zij min of meer onzichtbaar ('stealth' technologie) worden voor deze fagocyterende cellen en langer in het lichaam circuleren. Eén van de mogelijkheden deze 'onzichtbaarheid' te bereiken is door de deeltjes te coaten met polyethyleenglycol (PEG). Ook lijkt het mogelijk met behulp van onder andere specifieke antilichamen deze dragers naar gewenste plaatsen in het lichaam te sturen. Daar de dragers het farmacon bevatten, kan dit nu gedurende langere tijd dan na intraveneuze toediening en gericht, met minder systemische bijwerkingen, op de plaats van werking worden afgegeven.

Deze dragers kunnen divers van oorsprong zijn. Reeds lang wordt onderzoek gedaan naar en gebruik gemaakt van liposomen. Zij werden rond 1965 door Bangham ontdekt en sindsdien uitgebreid onderzocht. Eind jaren '80 verschenen de eerste op liposomen gebaseerde geneesmiddelen op de markt. Liposomen zijn blaasjes die één of meer fosfolipide bilagen hebben en een waterige kern. Een nadeel van normale liposomen is hun snelle klaring uit de algemene circulatie door het mononucleaire fagocyten systeem (MPS). Er zijn enkele op liposomen gebaseerde preparaten op de markt en in vergevorderd staat van onderzoek. Voorbeelden van op liposomen gebaseerde geneesmiddelen die op dit moment op de markt zijn, of in een vergevorderd

stadium van klinisch onderzoek, zijn o.a. daunorubicine, doxorubicine, cisplatin, edelfosine, vincristine, amfotericine B, nystatine, en camptothecins (Barrat, 2000; Emerson, 2000). Een belangrijk voordeel verkregen met de liposoomformuleringen is een targeting effect: selectieve accumulatie van het liposomale farmacon op de pathologische plek, dus daar waar het moet werken (tumorweefsel, infectiehaard, ontsteking, etcetera). Een ander groot voordeel van een dergelijke drager blijkt bij het gebruik van cytostatica: de bloedspiegel van het vrije cytostaticum is lager dan normaal na rechtstreekse intraveneuze toediening zodat de patiënt minder last heeft van bijwerkingen.

Een andere vorm van colloïdale dragers zijn nanodeeltjes of ‘nanoparticles’, die vervaardigd zijn van bioafbreekbare polymeren zoals poly(alkylcyanoacrylaten) en polymelkzuur. Lipofiele farmaca kunnen in de matrix worden ingebouwd, of zoals bij bijvoorbeeld nanocapsules, opgelost in de olieachtige kern. Een voordeel van polymere nanoparticles boven liposomen zou hun grotere stabiliteit tijdens opslag en in vivo kunnen zijn (Barrat, 2000). Polymeren kunnen ook een hydrogel vormen, een waterhoudend netwerk waarin moleculen gevangen kunnen zijn. Door verschillende mechanismen kan dit farmacon vrijkomen uit het hydrogel. Een overzicht van toepassingen van hydrogelen is elders beschreven (Peppas et al., 2000).

Als laatste voorbeeld van colloïdale dragers noemen we SLN's (solid lipid nanoparticles). Zoals de naam aangeeft zijn het deeltjes in de orde van grootte als eerder gesteld (nanometers) en hebben een uit vet opgebouwde wand. Farmaca kunnen hierin worden ingesloten in een waterige kern (Gasco, 2001). Ook hier is het overduidelijk dat het kinetische gedrag van de farmaca na insluiting in dragers totaal anders wordt, hetgeen de therapeutische breedte van een farmacon (het verschil tussen optredend therapeutisch effect en optredende bijwerkingen of toxisch effect) positief kan beïnvloeden.

Deze colloïdale structuren lijken veelbelovend voor toediening van stoffen die voor veel problemen zorgen, zoals peptiden en eiwitten, oligonucleotiden en genen. Maar zij kunnen ook een goed alternatief bieden voor kleine hydrofobe stoffen die anders moeilijk te formuleren zijn.

Implantaten

Eerder is gesteld dat de aanwezigheid van een farmacon in het lichaam bepaald wordt door de snelheid van verwijdering vanuit het lichaam door metabolisme en uitscheiding enerzijds en de snelheid van opname anderzijds. Wil men gedurende lange tijd een constante bloedspiegel van een werkzame stof, dan is het zaak gedurende de gewenste periode evenveel stof het lichaam in te brengen als eruit verwijderd wordt. Hiertoe kan bijvoorbeeld transdermale toediening worden gebruikt (zie paragraaf 2.4) of een continu infuus via een draagbare of geïmplanteerde pomp (zie hiervoor).

Een al wat oudere manier om dit bereiken is met behulp van implantaten. De eerste implantaten waren kleine tabletjes gemaakt van alleen werkzame stof, die onder de huid werden ingebracht. Gezien de beperkte grootte van het implantaat is het begrijpelijk dat dit alleen toepasbaar is voor zeer potente verbindingen, waarvan er per dag slechts microgrammen nodig zijn. Op deze wijze worden bijvoorbeeld diëthylstilbestrol en testosteron geïmplanteerd om voor lange tijd (maanden) werkzaam te zijn. Deze

verbindingen zijn niet alleen slecht opneembaar na orale gift, ze zijn gedurende zeer lange tijd in extreem lage doseringen nodig, en dagelijkse injectie is belastend voor de patiënt. Een andere manier van toepassing gebeurt bij de toediening van gosereline, een synthetisch analogon van gonadoreline. Gosereline wordt oraal niet opgenomen en ook hier is een zeer lage dosis per dag nodig. Een klein implantatiestaafje van enkele millimeters groot bevat 3.6 mg stof en wordt eenmaal per 28 dagen of eenmaal per 3 maanden via een holle naald in de buikwand ingebracht. Het implantatiedragermateriaal is biodegradeerbaar (bijvoorbeeld polymelkzuur derivaten). Etonogestrel, een progestageen, wordt verwerkt in een niet-afbreekbaar polymeer staafje dat 68 mg van de werkzame stof bevat, en wordt ingebracht onder de huid van de bovenarm. Het blijft hier tot drie jaar zitten, waarna het operatief wordt verwijderd (CVZ, 2000). Alle implantaten dienen steriel te zijn, hetgeen bereidingstechnische problemen met zich meebrengt.

Een speciale toepassing is de verwerking van antibiotica in ‘parels’ (langzaam afgevend systemen), die na een operatie in de holte achterblijven om zo preventief een bacteriële groei tegen te gaan. Hierbij zijn de antibiotica verwerkt in hulpstoffen die een langzaam afgeven van de inhoudsstof bewerkstelligen, zoals bijv op basis van polymelkzuren (PLA).

Een andere toepassing is de gecoate stent. Een stent is een metalen buisje met een fijnmazige structuur, die permanent in een vernauwd bloedvat wordt gebracht om de vaatwand te stabiliseren bij bijvoorbeeld patiënten met coronaire hartziekten. De coating kan bestaan uit anorganisch materiaal (bijvoorbeeld goud), keramisch materiaal, polymeren of farmaca (heparine, paclitaxel, abciximab). Stents gecoat met heparine zijn effectief om sub-acute trombose te reduceren (Van Wijk et al., in druk).

2.2 Toedieningsvormen voor oraal gebruik

Algemeen

De orale route is ondanks diverse bezwaren nog steeds verreweg de meest gebruikte. Belangrijke voordelen zijn het innamegemak voor de patiënt, de toedieningsvorm is gewoonlijk goedkoop en heeft een hoge stabiliteit bij bewaren. Vooral het feit dat de orale toedieningsvorm niet steriel hoeft te zijn maakt een zeer economische bereiding mogelijk.

De twee standaard orale toedieningsvormen, de ‘normale’ tablet en de capsule, zijn bedoeld om na inname redelijk snel uiteen te vallen in het maag- of darmsap en hier de inhoudsstof aan te bieden ter oplossing en opname. Deze stof moet wel kunnen oplossen, de wand van het maagdarmkanaal kunnen passeren, en stabiel zijn in het maag-darmsap voor de systemische circulatie is bereikt. Een normaal afgevend toedieningsvorm als een standaard tablet geeft de stof dus af zodra er vloeistof bij komt, en afhankelijk van de oplosnelheid van de stof zal al de werkzame stof vrij snel afgegeven zijn. Daar de meeste stoffen die oraal gegeven worden de wand van het maagdarmkanaal redelijk goed kunnen passeren, bereikt men met een normale tablet een piekwaarde in het bloed die optreedt na 0.5 tot 2 uur. Vervolgens gebeurt hetzelfde als eerder vermeld bij de intraveneuze toediening: afhankelijk van de kinetische

eigenschappen zal de stof de bloedbaan verlaten door de processen van verdeling, metabolisme en excretie: de bloedspiegel gaat afnemen. Als deze beneden de minimale effectieve spiegel is gekomen, en deze moet echt gehandhaafd blijven, is dus een nieuwe orale dosering weer nodig. Dit heeft tot gevolg dat veel van de oraal gegeven verbindingen 2-3 keer per dag gedoseerd moeten worden. Een tweede bezwaar van orale dosering is dat de therapeutisch werkzame stof na afgifte vrijkomt in het maag- en darmsap, die op zich een agressief milieu vormen voor veel verbindingen: de uiteindelijke functie van deze sappen is immers voedingsbestanddelen af te breken en gereed te maken voor opname. Er is ooit een oplossing bedacht om de stoffen te beschermen door middel van een bescherm laag om het tablet tegen maagsap ('enteric coating'). Deze beschermende laag gaat pas oplossen in het neutrale darmsap, en de stof wordt hier afgegeven. Kan de stof niet tegen darmsap, dan is het probleem lastiger, en is de orale route niet de eerste keuze. Later in dit rapport zal een aantal alternatieve routes worden behandeld.

Orale toedieningsvormen met gemodificeerde werking

Orale toedieningsvormen met gemodificeerde werking hebben in een aantal gevallen voordelen ten opzichte van de normale orale toedieningsvormen, bijvoorbeeld wanneer een verlengde afgifte duur gewenst is, de opname beperkingen van het maag-darmkanaal omzeild moeten worden, of voor patiënten met slikproblemen. Eerder is gesteld dat het nodig is om een nieuwe tablet in te nemen op het moment dat de bloedspiegel beneden de therapeutische spiegel is gedaald: veelvoudige toediening kan het gevolg zijn. Dit is vervelend voor de patiënt enerzijds, maar anderzijds heeft het ook tot gevolg dat bij niet tijdig innemen ('s nachts!) er geen therapeutische werking is. Nu kan er door manipulatie van het tablet gezorgd worden dat de werkzame stof niet in één keer vrijkomt, maar langzamer, gedurende enkele uren. Dit is een reële optie, daar een orale toedieningsvorm na inname evenals het voedsel de gang van de mond naar het einde van de darm maakt, en deze tijd kan benutten voor afgifte. De reis door de dunne darm duurt ongeveer 4 uur (met weinig variatie tussen mensen), en het verblijf in het laatste deel van de darm, het colon, verschilt sterk van persoon tot persoon, en kan variëren van 4 uur tot enkele dagen. In beginsel is het dus goed mogelijk om een toedieningsvorm zó te maken dat deze de stof niet direct afgeeft, maar gedurende bijvoorbeeld 12 uur. Dit betekent dat de patiënt niet meer dan tweemaal daags en soms zelfs éénmaal daags (in geval van afgifte gedurende 24 uur) een tablet hoeft in te nemen. Dit is vooral een groot voordeel bij stoffen die een dusdanig korte halfwaardetijd in het bloed hebben dat veel frequenter zou moeten worden gedoseerd.

Voor deze methode van verlengde afgifte zijn vele verschillende oplossingen bedacht. Een vrij simpele oplossing is om het middel te verwerken in een polymere matrix die eenmaal in de darm aangekomen opzwellt als een sponsje, en waarbij het middel langzaam door de openingen in de matrix naar buiten diffundeert. Een andere mogelijkheid is een tablet die niet uiteenvalt maar waaruit de stof moet vrijkomen door te diffunderen door een deklaag (coating) die de tablet omgeeft, waarbij de coating de snelheid van afgifte regelt.

Een meer recent systeem is een osmotische pomp. Die bestaat uit een star omhulsel waarin het farmacon opgesloten zit. Het omhulsel bestaat uit een laag die alleen

doordringbaar is voor water. Het water diffundeert naar binnen en lost het farmacon op. Hierdoor wordt een osmotische druk opgebouwd, er wordt meer water aangezogen en het binnengedrongen water met daarin opgelost farmacon wordt naar buiten gedrukt. Dit kan door een klein gaatje van enkele micrometers, dat in de wand is gemaakt. Deze ‘osmotische pomp’ kan onafhankelijk van de pH (zuurgraad) in de darm gedurende vele uren constant afgeven, en hiermee is, onder voorwaarden, een dosering van éénmaal daags te bereiken.

Tekstblok 2.2: Oplosbaarheid

Slecht-oplosbaar is een relatief begrip. Maar overeenkomstig het recent geïntroduceerde Biopharmaceutical Classification System (BCS) moet een stof goed oplosbaar worden genoemd als de dosis die men in één keer neemt (keerdosis), oplost in ongeveer 250 ml water bij 37°C. Deze 250 ml water is een schatting van de normale beschikbare hoeveelheid in de maag en vooraan in de darm, als het middel met wat water wordt ingenomen. Slecht-oplosbaar betekent binnen deze definitie dat het in deze hoeveelheid water niet oplost. Dit criterium is uitsluitend van toepassing voor de orale toedieningsroute.

Het maagdarmkanaal is als opnameplaats voor farmaca zeer beperkt in een aantal opzichten. De omgeving van de darm is zeer vijandig voor voedingsstoffen, met als resultaat dat stoffen als eiwitten, koolhydraten en vetten worden afgebroken tot opneembare eenheden. Echter de moderne farmaca zijn voor een deel ook peptiden en eiwitten. En hoe langer hoe meer lopen de fabrikanten tegen de problemen aan die aflevering van deze stoffen in het lichaam met zich mee brengt. Toen deze stoffen zich enkele decennia geleden aan dienden, keerden de fabrikanten alras naar alternatieven voor de orale route, omdat deze route een vrijwel onneembare barrière vormt voor dit soort verbindingen. Bijvoorbeeld eiwitten en peptiden worden in de dunne darm afgebroken tot di- en tripeptiden en aminozuren door de diverse peptidasen aanwezig in de darmwand. Dit heeft als resultaat dat een oraal gedoseerd peptide of een eiwit een biobeschikbaarheid heeft van ongeveer 0 %. De peptidaseactiviteit is echter alleen in de dunne darm zo hoog en neemt in het colon beduidend af. Daarom zijn er nu al jaren vele pogingen gedaan om via technologische manipulaties de farmaca op eiwitbasis niet te laten afgeven in de dunne darm, maar pas in het colon. Hiertoe is gebruik gemaakt van een aantal eigenschappen die het colon onderscheidt van de dunne darm. Ten eerste duurt het enige tijd voor het tablet daar ter plekke is: bij een gemiddeld persoon ongeveer 6 uur. Ten tweede beschikt het colon in tegenstelling tot de dunne darm over een grote hoeveelheid bacteriën. Het coaten van het tablet met een laag die door de bacteriën moet worden weggegeten voor het tablet kan afgeven, is een benadering die door velen wordt onderzocht, maar nog niet tot groot succes heeft geleid. Met één dezer benaderingen worden kleinere peptiden oraal gedoseerd waarbij ze een beschikbaarheid van enkele procenten hebben. Dit is nog steeds niet veel, maar het kan een aantrekkelijker alternatief zijn voor intraveneuze injectie.

Een tweede nadeel van het maagdarmkanaal is dat verbindingen voor opname eerst moeten oplossen alvorens zij door de wand heen opgenomen kunnen worden. Dit betekent dat er voldoende water beschikbaar moet zijn om een keerdosis volledig op te lossen. En voor deze slecht-oplosbare stoffen is er eigenlijk alleen in de dunne darm

voldoende water aanwezig om enigszins op te lossen. Het colon heeft namelijk als belangrijkste functie het terugwinnen van zouten en water, met als gevolg dat het beschikbare water in het colon voor het oplosproces snel onvoldoende is. Dit houdt ook in dat oplosbaarheid een beperkende factor is voor stoffen om in een verlengd werkzaam preparaat verwerkt te worden, wanneer het opname- (lees hier oplos-)proces langer duurt dan de gang door dunne darm (ongeveer 4 uur na het verlaten van de maag).

Slecht in water oplosbare stoffen, die in beginsel daardoor ook een lage biologische beschikbaarheid hebben, worden ter verhoging van de opname wel verwerkt in op vet gebaseerde systemen (Bowtle, 2000). Vetten worden vanuit de darm niet als zodanig opgenomen, maar worden in de maag en darm stapsgewijs gehydrolyseerd tot 2-monoglyceriden en 2 vetzuren, en vervolgens opgenomen. Inkapselen van stoffen, die slecht oplosbaar zijn in water, in een vette matrix (vaak verpakt in een zachte gelatine capsule) heeft tot gevolg dat deze verbindingen door de galzouten met de vetten mee worden geëmulgeerd en ter opname worden aangeboden. Het resultaat is een vaak snellere en vollediger opname dan zonder de vette matrix. Voorbeelden zijn temazepam als slaapmiddel, en diverse vetoplosbare vitamines. De ontwikkeling van deze vormen wordt echter bemoeilijkt door het gecompliceerde proces dat met de vrijgifte en opname samenhangt (Bowtle, 2000).

Het slikken van orale toedieningsvormen vormt voor de gemiddelde patiënt geen probleem. Bejaarden en kleine kinderen kunnen hier echter veel problemen mee hebben, omdat de normale toedieningsvormen vrij groot zijn en bij slikproblemen moeilijkheden kunnen veroorzaken. Voor deze groep van patiënten zijn in de laatste jaren snel-uiteenvallende tabletten ontwikkeld: tabletten die bij inname in de mond binnen enkele seconden uiteenvallen zonder dat er een extra hoeveelheid water aan te pas hoeft te komen. Patiënten met slikproblemen kunnen hiermee zonder moeite hun medicatie innemen. Naar schatting heeft 35-50% van de bevolking min of meer slikproblemen (Dobetti, 2000; Sastry et al., 2000) en dit zou gevolgen kunnen hebben voor de therapietrouw.

2.3 Toedieningsvormen en -systemen voor mucosale toediening

Algemeen

Sommige farmaca kunnen mucosaal (via een slijmvlies) worden toegediend. We spreken van mucosale toediening wanneer de stof wordt toegediend via de neus (nasaal), de longen (pulmonaal), de ogen (oculair), de vagina (vaginaal), het rectum (rectaal) en de mond (buccaal, sublinguaal). Bij het merendeel van deze toedieningsroutes wordt bovendien het 'first-pass effect' omzeild omdat de werkzame stof rechtstreeks in de algemene circulatie komt, en niet via de poortader de lever bereikt zoals na orale opname altijd gebeurt. De slijmvliesen zijn daarnaast ook nog eens gemakkelijk bereikbaar. Voor de patiënt vormt het mucosaal toedienen in het algemeen niet zo'n grote belasting. In de komende paragrafen worden de diverse mucosale toedieningsroutes behandeld, en de voor- en nadelen die inherent aan elke route kleven.

Nasale toediening

De neus is anatomisch gezien een uitstekende plaats om stoffen op te nemen. Als alle routes buiten de darm om heeft ook de nasale route het voordeel van omzeilen van het first-pass effect. Daarnaast is er nog een tweede belangrijk, maar nog niet geheel verklaard verschijnsel bij nasale opname: de stoffen die vanuit de neus worden opgenomen bereiken een hogere piekwaarde in de hersenen dan verklaarbaar wanneer de stof eerst in de bloedbaan wordt opgenomen en vandaar via de bloed-hersenbarrière naar de hersenen wordt getransporteerd. Nasaal toedienen van farmaca biedt mogelijkheden voor lokaal werkzame stoffen (werkzaam in de neus zelf) maar ook voor stoffen die in de algemene circulatie dienen te komen (in de bloedbaan).

De neus beschikt over een opname-oppervlak van 160 cm². De epitheellaag ter plekke is zeer dun, en goed doorbloed. Ook grotere stoffen met een peptidenstructuur passeren het neusepitheel gemakkelijk. Worden de stoffen veel groter in molecuulgewicht, zoals bijvoorbeeld insuline (met een molecuulgewicht van ongeveer 5000 Da), dan gaat opname niet meer zo gemakkelijk, maar moeten er opnamebevorderaars gebruikt worden, met enkele inherente bezwaren zoals lokale irritatie en epitheelbeschadiging (Merkus, 2001). Het lijkt dan ook dat stoffen die alleen met dit soort hulpstoffen worden opgenomen via de nasale route weinig kans van slagen zullen hebben.

Nasale toediening heeft echter ook enkele pregnante bezwaren. Het totale toe te dienen volume kan niet meer bedragen dan enkele tientallen microliters, hetgeen inhoudt dat de werkzame verbinding zowel redelijk oplosbaar moet zijn, als werkzaam in een zeer lage dosis. Daarnaast is het neusepitheel niet alleen zeer kwetsbaar, maar is er ook een nog niet bekende invloed van verkoudheid ('loopneus') op opname vanuit de neus. Ook is een verlengde verblijftijd van de toedieningsvorm in de neus niet goed mogelijk, omdat het trilhaarepitheel de slijmlaag ('mucus') die het epitheel bedekt met een redelijke snelheid naar de keelholte verplaatst. Dit is een effectief reinigingsmiddel voor dit belangrijke filter van onze inademingslucht, maar ook een belangrijk nadeel voor een toedieningsroute.

De toediening via de neus vereist speciale toedieningssystemen, waarvan de vooruitgang in de laatste decennia groot is geweest. Druppelen is niet goed mogelijk, omdat een te groot volume al gauw snel doorstroomt naar de keelholte en doorgeslikt wordt. Vernevelaars die een klein volume fijn verneveld afgeven zijn een superieure methode boven de ouderwetse druppelaars (Bommer, 1999).

De nasale toedieningssystemen zijn de afgelopen jaren enorm in ontwikkeling geweest. Zo zijn er met betrekking tot de vormgeving verschillende nasale toedieningssystemen beschikbaar gekomen, bestemd voor diverse doelgroepen zoals babies, kinderen, volwassenen maar ook voor mensen met reumatische aandoeningen. De opzetstukken zijn aangepast aan de betreffende doelgroep. Ook zijn er systemen ontwikkeld waarbij zowel in een rechtopstaande positie als in een liggende positie het geneesmiddel kan worden toegediend. In de literatuur wordt daarnaast ook nog van nasale toedieningssystemen gesproken met een doseer-telsysteem of een doseergedrag memorerende functie waardoor de behandelend arts het gebruikersgedrag (therapietrouw) kan evalueren (Bommer, 1999).

In de literatuur worden ‘uni- en bi-dosering nasale toedieningssystemen’ besproken. Dit zijn toedieningssystemen met daarin een afgemeten hoeveelheid werkzame stof bestemd voor een enkelvoudige respectievelijk tweevoudige dosering. Deze systemen krijgen grote belangstelling gezien de inzetbaarheid als ‘nood’-medicatie. Hierbij behoort de dosering en dus het te leveren volume immers vast te liggen en reproduceerbaar te zijn voor een snelle en effectieve toediening (Bommer, 1999).

In Nederland zijn diverse nasale toedieningssystemen op de markt. Zo zijn er onder andere nasale toedieningssystemen beschikbaar voor sumatriptan (antimigrainemiddel), busereline (synthetisch hormoon-analoon), beclomethason (anti-allergicum bij neusaandoeningen), en recent oestradiol (hormoonsuppletie bij postmenopauzale vrouwen) (Merkus, 2001). Een recente ontwikkeling om de nasale toediening efficiënter te maken is het toedienen van de werkzame stof als droog poeder, zoals bijvoorbeeld budesonide.

Pulmonale toediening

Het toedienen van farmaca middels inhalatie is een erg oude en veel beschreven therapie. Werkzame stoffen die pulmonaal (via inhalatie, via de longen) worden toegediend (veelal bij astma en COPD), hebben als voordeel dat zij worden afgeleverd op de plek waar zij moeten gaan werken. De longen kunnen echter in beginsel ook uitstekend toegepast worden voor toediening van stoffen voor systemische werking. Dit komt vooral omdat het beschikbare oppervlak voor opname in de longen zeer groot is: dit wordt geschat op 160 m² (een half tennisveld).

De uiteindelijke beschikbaarheid van het farmacon is bij pulmonale toediening van vele factoren afhankelijk. Eén van de belangrijkste is wel de eerder genoemde aerodynamische deeltjesgrootte. In beginsel is er een beperkt aantal methodes waarmee een farmacon in de longen beschikbaar kan worden gemaakt. De farmaca kunnen in oplossing worden verneveld, waarbij een ‘aërosol’ wordt gevormd. Ze kunnen opgelost in een gas via een ‘metered dose inhaler’ (MDI) worden verneveld, waarbij het gas verdampt en het farmacon als kleine deeltjes met de luchtstroom meegaat (Evers, 1997; Newman, 1995). Tenslotte kunnen ze als vaste stof via een droogpoederinhalator worden toegediend.

Gedurende een lange periode waren aërosolen gebaseerd op een dragergas dat chloorfluorkoolwaterstoffen (CFK’s) bevatte, de belangrijkste manier om farmaca pulmonaal toe te dienen. Sinds het Montreal protocol van 1987, waardoor CFK’s wereldwijd uitgebannen dienen te worden, wordt gezocht naar vergelijkbare toedieningssystemen met vervangende dragergassen (Williams, 1997). Van één van deze vervangende stoffen, hydrofluoroalkaan-134a (HFA) wordt geclaimd dat meer dan de helft van het toegediende farmacon in de long terecht komt (Donnell, 2000). De veiligheid van deze nieuwere verbindingen ten opzichte van de ozonlaag en het broeikas effect moet echter nog worden vastgesteld.

Het onderliggende principe van het pulmonaal toedienen van een farmacon met alle toedieningssystemen is gebaseerd op het feit dat de patiënt moet inhaleren om het farmacon op de juiste plek te krijgen (Williams, 1997). Optimale begeleiding van de patiënt is hierbij een vereiste. Elk toedieningssysteem voor inhalatie dient dan ook altijd begeleid te worden met een algemene en goed interpreteerbare instructie. Uitgangspunt

voor een optimale therapie is de zorg dat er zo veel mogelijk werkzame stof op de juiste plek terecht komt. Dit is beter voor het patiëntgemak, de therapietrouw en uiteindelijk de kosten van de gezondheidszorg (Cochrane et al., 2000).

In Nederland zijn diverse pulmonale toedieningssystemen op de markt, waarbij nu uitsluitend farmaca voor lokale werking worden toegediend. Zo zijn er onder andere voor zanamivir (antiviraal middel) en terbutaline en beclomethason (middelen voor astma en COPD) pulmonale toedieningssystemen beschikbaar. Ook is bijvoorbeeld de lokale toepassing van tobramycine nuttig bij cystic fibrosis patiënten (Gonda, 2000).

Droogpoederinhalatoren en aërosolen zijn voorbeelden van ontwikkelingen waarbij getracht is de beperkingen van de 'metered dose inhalers' op te lossen (de inhalatiecoördinatie is bij deze systemen beter te regelen) en het zijn waarschijnlijk de meest onderzochte inhalatoren van de afgelopen jaren. Droogpoederinhalatoren dienen door de gebruiker met enige zorg behandeld te worden. Het poeder zal zich anders gedragen als de luchtvochtigheid toeneemt: de deeltjes gaan gemakkelijker agglomereren (aan elkaar plakken), waardoor wegvangen in de keel sneller gaat (Williams, 1997).

Naast bovenstaande inhalatiesystemen bestaat sinds oudsher de vernevelmethode. Indien de recente ontwikkelingen in het toedienen van een vloeistof-spray in ogenschouw worden genomen, dan wekt de vernevelaar hoge verwachtingen. Als voorbeeld van een traditionele vernevelaar kan de 'jet-vernevelaar' genoemd worden. Deze jet-vernevelaar maakt gebruik van samengeperste lucht om een waterige oplossing of suspensie om te zetten in een inhaleerbare nevel (Smith, 2000). Een nadeel van de jet-vernevelaar is dat een groot deel van de medicatie verloren gaat omdat de nevel constant geleverd wordt, terwijl de inademingscyclus slechts 40% van de totale in- en uit-ademingscyclus betreft. De ultrasone vernevelaar is een vernevelaar die gebruik maakt van een vibratie (trilling) met hoge frequentie om een inhaleerbare nevel te verkrijgen.

Concluderend kan gesteld worden dat een belangrijk nadeel van pulmonale toediening van farmaca de lage beschikbaarheid van de geïnhaleerde stoffen is, omdat ze effectief worden weggevangen voor ze de longblaasjes bereiken indien de geïnhaleerde deeltjes groter zijn dan enkele micrometers. Bij een normale aërosol zal ongeveer 10% in de long terecht komen (Gonda, 2000). De route is dus niet erg efficiënt in termen van de hoeveelheid farmacon die voor werking beschikbaar komt.

Oculaire toediening

Van oudsher kunnen aangedane ogen behandeld worden door het farmacon in of op het oog zelf aan te brengen (oculaire toediening). Een nadeel van oculaire toediening is dat aangedane ogen vaak erg waterig zijn. Het farmacon wordt weer snel afgevoerd via de traanbuis zonder zijn werking te hebben gedaan. Hierdoor dient frequent gedruppeld te worden. Om de afvoer zo lang mogelijk uit te stellen dient het farmacon in een klein volume (maximaal 50 microliter) in dus meestal hoge concentraties toegepast te worden. Wordt de hoeveelheid werkzame stof in de bloedbaan hoog genoeg, dan kunnen er algemene bijwerkingen optreden. Door verlengd contact met het oog, kan de werking van het farmacon in het oog verhoogd worden. Hiertoe worden hulpstoffen

(viscositeitsverhogers) aan dergelijke formuleringen toegevoegd. De beschikbaarheid is echter niet zo constant als men gehoopt had.

Andere mogelijkheden zijn het oculair toedienen van een farmacon middels een vaste drager zoals bijvoorbeeld in de vorm van een lens. Eind jaren zeventig is een hydrogel contactlens op de markt gebracht waarin pilocarpine is ingesloten. Dit product was bedoeld voor de behandeling van glaucoom. In Nederland is dit product in 1988 van de markt gehaald (pers. comm. CBG), maar in andere landen is deze lens nog steeds verkrijgbaar (onder andere: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo>).

Rectale toediening

Het rectum is een reeds eeuwen gebruikte route voor toediening van werkzame verbindingen. Het gebruik van deze route is enigszins geografisch beïnvloed: het is een niet-geapprecieerde route in de UK/VS, terwijl patiënten in Zuid-Europese landen het beschouwen als een volwaardig alternatief. In Nederland wordt het voor bepaalde aandoeningen redelijk veel toegepast.

Ook opname via de rectale route leidt tot een zekere omzeiling van het first-pass effect, indien het geneesmiddel onder in het rectum wordt opgenomen. Maar dit is niet het grootste voordeel van deze route: het rectum is gemakkelijk toegankelijk, er kunnen per keer relatief hoge doseringen worden toegediend, en de verblijftijd is redelijk lang (althans tot aan de eerstvolgende defecatie). Een belangrijk ander voordeel voor de rectale route is dat deze gemakkelijk toegankelijk is bij bewusteloze patiënten en pasgeborenen. Een nadeel is de beperkte beschikbare hoeveelheid water voor het oplosproces (ongeveer 1 ml) wat tot gevolg heeft dat slecht-oplosbare verbindingen niet via deze route toegediend kunnen worden. Bovendien heeft het rectum als nadeel (als alle mucosale membranen) dat de epitheelwand vrij kwetsbaar is: zetpillen op een water-oplosbare basis trekken tijdens het oplosproces water vanuit het lichaam aan. Dit veroorzaakt een jeuk-gevoel dat door de patiënt als onprettig wordt ervaren. De rectale route is gebruikt als toedieningsweg voor stoffen die in het hoger gelegen gedeelte van het darmkanaal niet stabiel zijn, zoals peptiden en eiwitten, en opname van dergelijke verbindingen blijkt inderdaad mogelijk te zijn. Alleen niet zonder gebruik van opnameverbeteraars, en ook deze veroorzaken weer een pijnlijke sensatie, leidend tot een lage therapietrouw. Bovendien zou het gebruik van dergelijke opnamebevorderaars wel eens minder gewenst kunnen zijn omdat ze specifiek de opname verbeteren, dus ook voor allerlei andere aanwezige verbindingen in het rectum.

De traditioneel gebruikte toedieningsvormen voor rectale toediening zijn zetpillen (staafjes die bij lichaamstemperatuur smelten of oplossen in het daar aanwezige water), of klysma's (oplossingen of suspensies in water of olie). Bij deze laatste vorm van toediening kan een hele snelle opname in de bloedbaan plaatsvinden, bijvoorbeeld toegepast bij diazepam ter coupering van een epileptische aanval.

Vaginale toediening

Vaginale toedieningsvormen hebben als doel om een werkzame stof af te geven in de vagina of de baarmoeder, hetzij voor lokale hetzij voor systemische werking. De vagina is in beginsel een uitstekende plaats om farmaca voor systemische werking toe te dienen

en wordt ook al jaren gebruikt als toedieningsroute voor bijvoorbeeld oestradiol in hormoon vervangingstherapie bij post-menopauzale vrouwen. Maar vaginale toediening wordt ook toegepast voor typisch lokale problemen zoals infecties met schimmels, bacteriën en virussen.

Er zijn ook een aantal belangrijke bezwaren tegen toediening via de vagina (Vermani & Garg, 2000): de toedieningsroute is alleen mogelijk bij vrouwen, en wordt ervaren als een minder prettige toedieningsplaats. Daarnaast kan de opnamecapaciteit door het epitheel belangrijk veranderen met de oestrogenspiegels in het bloed, zoals tijdens de cyclus gebeurt. Hierdoor kan de farmacokinetiek van systemisch werkzame stoffen beïnvloed worden (Okada, 1991).

Er worden diverse toedieningsvormen toegepast, zoals crèmes, gellen, tabletten, capsules, zalven, schuimen en dergelijke. Omdat de plaats zich goed leent voor het langduriger plaatsen van een toedieningsvorm, zijn er ook diverse vormen ontwikkeld die aangebracht kunnen worden en een tijd blijven zitten. Een voorbeeld van een farmacon dat middels een vaginale toedieningsvorm kan worden toegediend is dinoproston. Dit zit hierbij in een niet-biologisch afbreekbare polymeer-geneesmiddelfgiftedevorm, dat in een gevlochten zakje zit met daaraan een lint voor de verwijdering uit de vagina (CVZ, 2000).

Bijzondere vaginale toedieningsvormen zijn vaginale ringen. Er is een polymeering op de markt met een oestradiol bevattende kern die gedurende 3 maanden een kleine hoeveelheid stof afgeeft en bedoeld is ter behandeling van postmenopauzale klachten. Na 3 maanden moet de ring vervangen worden. Een andere vaginale ring bevat zowel etonogestrel als ethinyloestradiol en is bedoeld voor anticonceptie. Deze ring moet elke 3 weken verwijderd worden, en na een ringvrije periode van een week kan de vrouw zelf een nieuwe ring inbrengen (<http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.html>).

Een voordeel van dit soort toedieningsvormen is dat zij gedurende lange tijd en zonder irritatie kunnen afgeven (ook al is de afgifte niet gepulseerd, hetgeen mogelijk nog beter zou zijn). Ook hier is er een beperking: deze benadering is beperkt tot een hoog potente stof in zeer lage doseringen.

2.4 Toedieningsvormen en -systemen voor (trans)dermale toediening

De huid vormt een multifunctionele grens tussen ons lichaam en de buitenwereld. Twee van de belangrijkste taken zijn het binnenhouden van water, en het buitenhouden van ongewenste zaken zoals micro-organismen. Dit geeft eigenlijk al meteen aan dat het moeilijk is om stoffen door de huid heen te laten opnemen. Toch is het goed mogelijk om farmaca door de huid te laten penetreren. Wanneer een stof via de huid wordt toegediend voor systemische werking wordt gesproken van *trans*dermale toediening.

De huid bestaat uit een serie cellagen, waarbij de buitenste laag, het stratum corneum, uit dode cellen bestaat (keratinocyten en corneocyten). Deze cellen hebben geen kern meer, geen vloeibare celinhoud en de ruimte tussen de cellen heeft ook bijna alle water verloren. De cellen zijn op elkaar gestapeld als bakstenen in een muur. Deze laag (ook 'hoornlaag' genoemd) is de echte barrière in de huid voor penetratie enerzijds,

en waterverdamping anderzijds. De cellen die onder de hoornlaag liggen delen zich nog wel en deze cellagen zijn veel gemakkelijker penetreerbaar voor stoffen.

In beginsel zijn er voor farmaca twee routes om door de huid het lichaam binnen te dringen: door de dode cellen heen, of door de tussenruimtes. Voor beide routes moet het farmacon tamelijk lipofiel zijn. Bovendien kan een farmacon door de haarzakjes en zweetkanalen naar binnen, maar deze beslaan niet meer dan een fractie van de huid (ongeveer 0.1 %). Farmaca kunnen vrijwel niet zonder hulp door de huid penetreren. Er zijn echter uitzonderingen: als de stof echt extreem lipofiel is, kan hij zo makkelijk in de huid 'oplossen' dat penetratie mogelijk wordt. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij insecticiden als DDT. Bovendien geldt bij transdermale toediening dat het farmacon ook potent moet zijn. Dat wil zeggen: al in lage concentraties werkzaam, want de lage flux door de huid staat slechts een beperkte opname toe.

Penetratie kan toch mogelijk gemaakt worden door gebruik te maken van penetratie-bevorderaars (Asbill & Michniak, 2000). Dit zijn verbindingen die de huid op een dusdanige wijze (tijdelijk) veranderen dat de werkzame stof kan penetreren. Voorbeelden van penetratie-bevorderaars zijn ethanol (alcohol) en azone (Foldvari, 2000). De bevorderaar wordt samen met het farmacon in een matrix verpakt die bijvoorbeeld bestaat uit een polymere hydrogel en met behulp van een plaklaag op de huid blijft zitten. Het farmacon kan nu samen met de bevorderaar vanuit de pleister in de huid penetreren. Vlak onder de verschillende huidlagen zit een netwerk van capillairen waarin nu het middel kan worden opgenomen. Er zijn pleisters in de handel met bijvoorbeeld oestradiol (hormoonsuppletie na de menopauze), nitroglycerine (voorkómen van angina pectoris), fentanyl (terminale pijnstilling), nicotine (stoppen met roken) en testosteron (hormoonsuppletie). Dankzij deze toedieningsvorm is het nu ook mogelijk om bijvoorbeeld langdurige bescherming tegen reisziekte te verkrijgen door scopolamine toe te dienen zonder de bijwerkingen die bij andere toedieningsroutes optreden. De pleister geeft continu met dezelfde snelheid af. Een nadeel van deze toedieningsstrategie is dat het aantal bruikbare stoffen beperkt is: zoals gezegd uitsluitend sterk werkende stoffen die voldoende lipofiel zijn kunnen op deze wijze worden toegediend. Een andere belemmering is de grootte: een pleister kan niet veel groter zijn dan 20 cm².

Als een verbinding niet goed genoeg via een pleister wordt opgenomen (bijvoorbeeld omdat de stof te wateroplosbaar is) kan gebruik worden gemaakt van iontoforese: het door de huid transporteren van een verbinding door middel van een spanningsverschil. Twee elektrodes worden op de huid gebracht (waarbij de elektrode die de gelijke polariteit aan die van de verbinding heeft, het farmacon bevat) en een constante stroom wordt door de huid gevoerd. De stroomdichtheid is laag, ongeveer 500 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, en veroorzaakt geen irritatie. Het geladen farmacon wordt afgestoten door de elektrode en na binnendringen in de huid wordt de stof afgevoerd door de capillairen. De farmaca die op deze wijze door de huid kunnen worden getransporteerd, kunnen groter zijn dan via pleisters toegediend, en in grotere hoeveelheden per dag opgenomen worden. Deze methode wordt o.a. toegepast voor een test op cystic fibrosis (CF), waarbij pilocarpine door de huid wordt gebracht (en bij deze patiënten aanleiding geeft tot verhoogde chloride excretie in zweet) (Gibson & Cook, 1959). Een goedgekeurd preparaat voor lichte lokale anesthesie is beschikbaar, dat vooral gebruikt wordt bij

kinderen bij kleine dermale ingrepen of inbrengen van een canule (Naik et al., 2000). Een toedieningsvorm voor fentanyl voor terminale pijnbestrijding is in ontwikkeling geweest, maar is recent stopgezet.

Een mogelijk voordeel van iontoforese boven ‘passieve’ toediening door middel van een pleister, is de regelbaarheid van de opname. Het transport door de huid heen is rechtevenredig met de aangelegde stroom, zodat er variabele opname mogelijk is. Een aardig neveneffect van iontoforese is de extractie van verbindingen door de elektrode met tegenovergestelde lading of door elektroösmose. Zo wordt glucose geëxtraheerd afhankelijk van de hoogte van de bloedspiegel, en kan de glucosespiegel non-invasief worden gevolgd (Guy, 1995). Voor nadere informatie wordt verwezen naar een ander rapport uit deze serie (Peters-Volleberg et al., 2000).

Een nadeel van een transdermaal toedieningssysteem kan de irritatie zijn als gevolg van het dragen van een systeem (veelal in de vorm van een pleister) op een zelfde plaats voor langere tijd. Door bij het wisselen van de pleister de nieuwe pleister op een andere plek aan te brengen kan dit euvel verholpen worden. Hetzelfde geldt voor het wisselen van de plaats van iontoforese.

3. Toekomstverwachtingen

De toekomstverwachtingen met betrekking tot afleversystemen zijn meestal bij de introductie van een nieuwe methode erg hoog gespannen, terwijl later een zekere terughoudendheid verstandiger lijkt omdat het concept moeilijker blijkt, meer bijwerkingen oplevert, en dergelijke. Zo hebben bijvoorbeeld de diverse transdermale routes, passieve diffusie en iontoforese toch minder voortgang gemaakt dan 2 decennia lang gedacht is. Dit is echter geen reden tot een sceptische houding tegenover iedere vernieuwing. Wij zullen dan ook proberen een afgewogen schatting te maken van de toekomstverwachtingen in de categorieën die in het vorige hoofdstuk zijn behandeld.

Er zijn in het algemeen veranderingen gaande die de geneesmiddeltoediening in de komende jaren drastisch kunnen beïnvloeden. Nu we langzamerhand een goed beeld beginnen te krijgen van het humane genoom, probeert men ook een beter inzicht te krijgen in de achtergronden van afwijkingen in de genen bij individuele patiënten en de ziekteprocessen. Genen coderen voor de aanmaak van eiwitten: de echte werkers in het lichaam waar het aankomt op de werking van cellen en communicatie met andere cellen. Onjuiste aanmaak van deze eiwitten kan de oorzaak van ziekten zijn. Op twee manieren zal hier met kracht aan worden gewerkt: veranderen van de 'foute' genen door middel van genterapie, en suppletie van de ontbrekende of verkeerd aangemaakte eiwitten. Beide wegen zijn gigantische uitdagingen omdat de moleculen die bij deze benaderingen moeten worden toegediend (DNA in het eerste geval en eiwitten in het tweede) zeer lastig in een toedieningsvorm te verwerken zijn en heel moeilijk met een goed resultaat toegediend kunnen worden. In de meeste gevallen zullen deze verbindingen ook nog zeer gericht moeten worden afgeleverd. Er zullen door allerlei onderzoeksinstellingen zeer grote investeringen worden gedaan op dit gebied. Het is echter nog onzeker in hoeverre dit op termijn tot succes zal gaan leiden.

3.1 Toedieningssystemen voor parenterale toediening

Parenterale toedieningssystemen met naald

De toediening van geneesmiddelen met gebruikmaking van naalden heeft in de afgelopen decennia zeer grote verbeteringen gekend. Het lijkt op dit moment niet dat er op dit gebied veel meer drastische veranderingen te verwachten zijn.

Pompsystemen

Het gebruik van pompen met een min of meer permanente canule zal zeker voor bepaalde ziekten toenemen. Daar waar een constante systemische bloedspiegel gewenst is zijn andere niet-invasieve mogelijkheden, zoals een transdermale methode, meer acceptabel. Maar als het farmacon bij voorkeur, of zelfs uitsluitend regionaal moet worden toegediend, kan een (chronisch) geïmplanteerde dan wel draagbare pomp een uitkomst bieden. Tegenwoordig zijn vele onderzoeken gaande naar de blokkering van angiogenese bij tumoren; hierbij zou lokale aflevering een groot voordeel kunnen zijn. Verdere ontwikkeling van draagbare pompen is daarbij zeker te verwachten. Een voorbeeld van deze benadering is een pomp ontwikkeld in Leiden. Hierbij wordt aan de

lever zeer gericht een hoge dosering cytostatica toegediend om de tumorcellen te doden zonder het gehele lichaam te belasten (Van Megchelen, 2000). De patiënt dient hiertoe wel de gehele pomp geïmplanteerd te krijgen. Een minder invasieve en dus minder belastende methode is nu verder in ontwikkeling.

Ook poogt men gesloten systemen te ontwikkelen, de zogenaamde 'closed-loop systemen', die bijvoorbeeld het glucosegehalte meten en op geleide hiervan automatisch de juiste hoeveelheid insuline afgeven. Naar verwachting duurt het nog wel 10 jaar eer deze systemen op de markt verschijnen. Verdere informatie hierover is te lezen in een ander rapport uit deze serie (Peters-Volleberg et al., 2000).

Parenterale toedieningssystemen zonder naald

De naaldloze injectie zal de komende jaren zeker een verdere ontwikkeling doormaken. Tot nu toe vallen de resultaten nog tegen. Er zijn echter een aantal ontwikkelingen gaande waarbij het farmacon wel in oplossing is bij het door de huid spuiten, nu echter met alleen gebruik van door de gebruiker aangebrachte verhoogde druk (http://www.msebv.nl/injexinf_n.htm). Deze vorm van toediening kan in theorie grote potentie hebben, het gebruiksgemak is groot en er is geen gevaar van infectie met hepatitis of HIV. In de praktijk blijken er echter ook nadelen te zijn aan naaldloze toedieningssystemen, zoals pijn, bloeditstoringen en lokale bloedingen (Houtzagers et al., 1988). De toekomst zal een verder succes van deze systemen nog moeten uitwijzen. Naar verwachtingen zullen deze toedieningssystemen ook in de toekomst voor slechts beperkte toepassingen gebruikt worden.

Parenterale toedieningssystemen met colloïdale dragers

Colloïdale dragers zullen mogelijk sterk in belang toenemen: niet voor breed toegepaste farmaca, maar voor speciale gevallen als cytostatica met grote toxiciteit (in geval van sturing naar bepaalde organen), bij genterapie en dergelijke (Barrat, 2000; Emerson, 2000). De ontwikkelingen van de laatste jaren en de huidige toepassingen op dit terrein tonen aan dat liposomen en polymeerdeeltjes vaker zullen worden toegepast. Een recente toepassing waarbij camptothecines in liposomen worden verpakt voor intraveneuze toediening laat zien dat deze goed water-oplosbare verbindingen in liposomen veel stabiel zijn (Emerson, 2000). Met name het aspect van biocompatibiliteit van deze dragers dient verder opgelost te worden. De langcirculerende 'targeting' liposomen zullen in de toekomst belangrijker worden (Storm & Crommelin, 1998).

Implantaten

Implantaten worden al langer gebruikt, maar met het toenemen van de diverse stoffen die slechts extreem laag gedoseerd moeten worden wordt het ook interessanter om meer aandacht op deze implantaten te vestigen. Een van de gebieden die hierbij sterk in de belangstelling staat, is het gebied van de neurodegeneratieve ziekten zoals Parkinson, Alzheimer en dementie. Bij deze ziekten sterven de zenuwweefsels langzaam af. Toediening van eiwitten als epidermale groeifactor of 'nerve growth factor' kunnen deze degeneratie aanzienlijk tegengaan dan wel vertragen. Deze toediening moet echter wel gedurende extreem lange tijd (jaren) en lokaal (in de hersenen) plaatsvinden. Een

mogelijkheid om dit te doen is onder andere via polymere implantaten in de hersenen, waarbij de eiwitten zeer langzaam vrijkomen (Haller & Saltzman, 1998). Zeker met vergrijzing van de bevolking zullen dergelijke ziekten een grote belasting voor de maatschappij als geheel vormen, en kan voorkómen of vertragen van de weefselaafbraak veel voordelen bieden. Daarbij ligt een belangrijk voordeel in het handhaven van de kwaliteit van het leven van de patiënten. Naar verwachting duurt het nog zeker 5 jaar eer duidelijk wordt of deze ontwikkeling zal slagen.

Een toepassing waarvan de verwachtingen hoog gespannen zijn is de ‘drug-eluting’ stent. Een stent kan voorzien worden van een polymeercoating waarin één of meerdere farmaca zijn aangebracht die geleidelijk aan het omringende vaatweefsel worden afgegeven. Het farmacon heeft bijvoorbeeld een anti-trombogene werking (anti-stollend) en/of voorkomt een vernieuwde vaatvernauwing aan het uiteinde van een stent. Voor een goede functie zou de stent gedurende tenminste zes maanden de werkzame stof(fen) moeten afgeven. Rapamycine, een stof die de afweer onderdrukt en proliferatie van de gladde spiercellen in de vaatwand remt, is in klinische studies getest. Waarschijnlijk zullen aan het einde van 2001 dergelijke stents worden gebruikt. Nadere informatie staat in een ander rapport uit deze reeks over coronaire stents (Van Wijk et al., in druk).

3.2 Toedieningsvormen voor oraal gebruik

Er zal in de komende jaren zeker innovatie zijn op het gebied van orale toediening. Dit is nodig omdat alternatieve routes niet altijd succesvol zijn, er problemen ontstaan met de tegenwoordig gebruikte grondstoffen, en andere soorten farmaca worden ontwikkeld. Ondanks allerlei voordelen van de ‘alternatieve’ routes, blijven de problemen zo groot dat deze ‘klassieke’ route nog een belangrijke rol zal blijven spelen. Er zijn in de loop van de afgelopen jaren al onderzoeken gestart met diverse benaderingen. Bijvoorbeeld de verschuiving van het gebruik van de hulpstof voor de vervaardiging van capsules. Dit was tot op heden standaard gelatine, een eiwit vervaardigd van runderslachtafval. Het optreden van BSE heeft geleid tot het zoeken naar andere hulpstoffen. Er is nu een capsule in ontwikkeling vervaardigd van aardappelzetmeel, die enige voordelen lijkt te hebben ten opzichte van de gelatine capsule. Zo is de grondstof minder vochtgevoelig en extern eenvoudiger te coaten (bijv. maagsapresistent te maken) (Vivivalam et al., 2000)

Gezien de toepassing van ‘combinatorial chemistry’ in de synthese van nieuwe stoffen ziet men een verschuiving bij de ‘klassieke’ farmaca naar meer lipofiele, slechter oplosbare stoffen. Aflevering hiervan wordt hoe langer hoe meer een probleem, en het zoeken naar oplossingen om deze beter opneembaar te maken is in volle gang, bijvoorbeeld via de lymfatische route gebruik makend van lipide formuleringen (Bottle, 2000).

Nieuwere polymeren zullen leiden tot de verdere ontwikkeling van verlengd werkzame en anders geregelde orale afgifte. Daaraan is behoefte. Bijvoorbeeld één der belangrijke aandoeningen van het maagdarmkanaal, de ziekte van Crohn en aanverwante colon-aandoeningen, kan tot op heden uitsluitend behandeld worden met

lokaal werkzame farmaca. Aflevering moet dan wel ter plekke in het colon gebeuren, hetgeen gezien de fysiologie van het maagdarmkanaal tot op heden nog niet goed gelukt is. Ontwikkelingen op dit gebied zijn gaande, bijvoorbeeld door gebruik van andere hulpstoffen zoals amylose (Basit, 2000).

Een belangrijke investering wordt gedaan naar een andere orale toepassing van polymeren (overigens ook bij andere mucosale routes): toepassing als bioadhesiva. Als het polymeer beter zou 'plakken' aan de epitheellaag, kan dit langer op de betreffende plaats blijven zitten en dus langer werkzame stof afgeven. Hiermee is al enige ervaring opgedaan, vooral in het mondslijmvlies (Sayani & Chien, 1996). Voor toepassing verderop in het maagdarmkanaal lijkt het plakken aan de mucuswand geen toekomst te hebben wegens een hoge 'turnover' van de beschermende mucuslaag (Luessen et al., 1999).

In beginsel is het maagdarmkanaal net als andere mucosale gebieden voorzien van een nauw verweven immuunapparaat. In de dunne darm en het colon zijn cellen die deel uitmaken van de 'GALT' (gut associated lymphoid tissue). In deze cellen, onder andere de M-cellen in de platen van Peyer, kunnen deeltjes (zoals bacteriën) worden opgenomen en aangeboden aan de macrofagen en lymfocyten die in deze Peyerse platen voorkomen. Op deze wijze kan afweer tegen indringers worden opgewekt. Er is breed onderzoek gaande in diverse centra om bacteriële, virale en DNA-antigenen via deze en andere mucosale routes te laten opnemen. Deze antigenen worden daartoe in polymere nano- of microdeeltjes gepakt die eventueel gecoat worden met stoffen zoals lectines die specifiek goed hechten aan receptoren op de M-cellen. Er wordt onder andere onderzoek gedaan naar hepatitis B en influenza. Evenals vaccinatie via de neus (zie 3.3) lijkt er zeker een goede mogelijkheid voor vaccinatie in het maagdarmkanaal.

3.3 Toedieningsvormen en –systemen voor mucosale toediening

Nasale toediening

De neus heeft een dunne epitheellaag waardoor het gemakkelijk stoffen laat opnemen. Daarnaast bevat het neusepitheel een groot aantal cellen die behoren tot het 'NALT' (nasal associated lymphoid tissue). Stoffen waartegen afweer opgewekt moet worden -antigenen- kunnen dan via de neus worden toegediend. Lichaamsvreemde stoffen, in de neus gevangen, worden aan het NALT aangeboden en er worden antilichamen (IgA) tegen gemaakt. De antigenen worden in dat geval niet in waterige oplossing toegediend, maar in dragers als liposomen, iscoms ('immune-stimulating complexes') en polymere microdeeltjes, waarbij immunomodulators als choleratoxine kunnen en soms moeten worden toegevoegd. Met name voor peptide en DNA vaccins kan deze route in de komende jaren veelbelovend worden (Partidos, 2000). Een andere nieuwe ontwikkeling in nasaal immuniseren is het toedienen van een antigeen met bacteriële vectoren, waarbij de bacterie 'GRAS' (generally regarded as safe) moet zijn. Op deze wijze is een goede immunrespons nasaal te verkrijgen tegen diverse antigenen (Locht, 2000).

Er zijn ontwikkelingen gaande die de neus wel eens meer onder de aandacht kunnen brengen. Zowel kleine als middelgrote moleculen worden via deze route opgenomen en op dit moment in klinisch onderzoek getest, waarbij opgemerkt moet worden dat hoog moleculaire stoffen matig tot slecht opgenomen worden. Onder deze absorbeerbare stoffen vallen o.a. pijnstillers als butorfanol en fentanyl, anticonvulsiva als midazolam, en cobalamine (vitamine B₁₂) waarvan gebrek leidt tot ernstige stoornissen als beri-beri. Oestradiol (waarvoor ook transdermale en vaginale routes nu reeds gebruikt worden) is recent op de markt gekomen. Ook met peptide-achtige stoffen is opname via de neus mogelijk, leidend tot een biologische beschikbaarheid van enkele procenten maar wel met voldoende biologische activiteit (Partidos, 2000).

Momenteel wordt veel onderzoek verricht naar het nasaal toedienen van werkzame stoffen in droge vorm (Langer, 1998). In poedervorm heeft de werkzame stof een langere verblijftijd in de neus en levert een hogere concentratie na oplossen in het neusslijm, resulterend in een hogere drijvende kracht. Daarnaast is er sprake van een verhoogde stabiliteit van het farmacon tijdens bewaring (Bommer, 1999).

Pulmonale toediening

Nieuwe ontwikkelingen op pulmonaal gebied kunnen zeker verwacht worden. Met name aan de vervanging van de CFK's door ozon-vriendelijke drijfgassen en andere deeltjestehnologieën wordt veel aandacht geschonken.

Mede dankzij de hoge biologische beschikbaarheid van farmaca via inhalatie en de toenemende technologische mogelijkheden is er in de afgelopen jaren een vergrote aandacht voor deze route. Het verbod op CFK's had een duidelijk negatieve invloed op dit traject, maar de voortschrijdende kennis over de vernevelingssystemen en de droofpoederinhalatoren hebben gezorgd voor een nieuwe impuls. Vooral het verschijnen van poreuze en holle deeltjes lijkt een nieuw gebied te hebben opengelegd (Dellamary et al., 2000; Gonda, 2000). Op dit moment lijkt het dat de komende jaren aan deze route veel aandacht geschonken zal worden: bijvoorbeeld voor de toediening van systemisch werkzame stoffen zoals insuline en groeihormoon (Patton et al., 1999). Op dit moment zijn er klinische fase III studies waarin insuline per inhalatie wordt getest versus intramusculaire toediening. De beschikbaarheid lijkt nog zeker niet optimaal, maar de behaalde preprandiale (vóór de maaltijd) glucosespiegels na inhalatie zijn gelijk aan de spiegels bij klassieke injectie van insuline (Skyler et al., 2001). Overigens zijn er ook, met name bij pulmonale toediening van insuline, kanttekeningen geplaatst, daar bij dierproeven een verhoogd risico op longkanker geconstateerd is na insuline inhalatie. Het is tot nu toe niet duidelijk hoe reëel dit risico is (Anoniem, 2001). Er zal veel aandacht worden geschonken aan de verhoging van de biologische beschikbaarheid van de inhalatie systemen (Ashurst et al., 2000).

Recent zijn gegevens gepubliceerd van een nieuw vernevelsysteem. Dit systeem maakt alleen een inhaleerbare nevel zodra er daadwerkelijk wordt ingeademd (Smith, 2000). Andere technologische vernieuwingen zijn erop gericht om door rationeel ontwerp van het toedieningssysteem en een op de patiënt toegesneden inhalatiestrategie een verdere verhoging van de longdepositie van het farmacon te verkrijgen.

Een bezwaar van de pulmonale route lijkt te zijn dat patiënten deze route niet graag gebruiken voor niet-lokale toepassingen. Hier zal een belangrijk aspect van begeleiding van de patiënt liggen.

Oculaire toediening

Oculaire toediening lijkt niet van belang voor systemische werking (al zouden bijwerkingen die na het gebruiken van oogdruppels optreden nogal eens anders kunnen suggereren). Farmaca voor oculaire toediening zijn zeker gebaat bij lokale vertraagde aflevering. Verder onderzoek naar een verlengde afgifte van pilocarpine en dergelijke verbindingen door middel van polymeerfilms is te verwachten. Bij toediening van corticosteroiden in geval van uveïtis (bepaalde ontstekingen in het oog) wordt lokaal een langdurige werkzame spiegel bereikt (langer dan een jaar) door implantatie van een niet-afbreekbare polymere vorm met fluocinolon (Jaffe et al., 2000).

Ook wordt een micropompsysteem ontwikkeld als toedieningssysteem, voor de continue toediening van vloeistof aan droge ogen of medicatie aan ontstoken ogen (Manekar et al., 1999).

Vaginale en rectale toediening

Deze beide toedieningsroutes worden slechts beperkt gebruikt en hierin lijken geen grote veranderingen te verwachten. Voor de behandeling van lokale afwijkingen als infecties en dergelijke zal wel verdere ontwikkeling te zien zijn. De huidige generatie vormen voor lokale afgifte zoals zetpillen, crèmes en schuimen voldoet niet aan de eisen ten aanzien van (verlengde) afgiftekarakteristieken. Dit maakt dit soort vormen ook ongeschikt voor de aflevering van systemisch werkzame stoffen. Vormen die bioadhesief zijn, zullen in de toekomst meer ontwikkeld worden.

Er is nog een apart aspect aan vaginale toediening. Net als bij rectaal is ook hier een merkwaardige geografisch verschil tussen patiënten met betrekking tot de geprefereerde vorm. Terwijl in de VS de voorkeur wordt gegeven aan gelen, hebben inwoners van Afrikaanse landen liever polymeerfilms (Vermani, 2000).

3.4 Toedieningsvormen en -systemen voor (trans)dermale toediening

Gezien de lopende ontwikkeling van de technieken voor transdermale toediening van farmaca, anders dan de passieve pleister, kan op dit gebied veel worden verwacht. De eerder beschreven iontoforetische techniek zal verder ontwikkeld worden, waarbij een aantrekkelijk aspect van deze techniek is dat zelfregelbaarheid een groot voordeel is boven andere technieken (zowel transdermaal als anders). Dit is ook zo bij de chronische pompsystemen, maar deze hebben toch een mindere mate van toepassingsgemak. De patiënt kan de toediening naar behoefte regelen (bijvoorbeeld bij terminale pijnstilling), of er kan een terugkoppelingsmechanisme worden gemaakt (zoals bij insuline behoefte).

Een andere wijze om verbindingen naar binnen te krijgen door de huid, die ook gebruik maakt van stroom, is elektroporatie. Hierbij wordt een veel hogere spanning gebruikt dan bij iontoforese (tot 1 kV), met zeer korte doch frequente pulsen (10 μ s –

500 ms). Met deze methode is nog niet veel ervaring opgedaan, maar er kunnen in beginsel grotere moleculen de huid worden binnengebracht dan met andere methodes. Er is op experimentele schaal ervaring met fentanyl, heparine en leuprolide. En het is bijvoorbeeld gebleken dat oligonucleotiden op deze wijze effectief in de huid kunnen worden gebracht (Regnier et al., 1999). Het is goed denkbaar dat deze methode ook voor genterapeutische toepassing, bijvoorbeeld in geval van psoriasis, kan worden gebruikt.

3.5 Trends in de ontwikkeling van toedieningsvormen en -systemen

Nieuwe farmaca zijn lastiger qua formulering en toediening

Toen enkele decennia geleden farmaca in opkomst kwamen die meer leken op endogene (lichaamseigen) verbindingen, kwam er ook een duidelijke vraag naar toedieningsroutes en toedieningsvormen die in staat zouden zijn deze stoffen in het lichaam te krijgen. Deze stoffen hadden, net zoals de toekomstige generatie stoffen zal hebben, eigenschappen die eenvoudige formulering en toediening niet mogelijk maakt. Met een op handen liggende verschuiving in het arsenaal van de werkzame verbindingen die mogelijk uit het recent gestarte 'proteomic' onderzoek kunnen komen, zal ook een verdere impuls gegeven worden aan de ontwikkeling van toedieningsvormen. Het gebruik van colloïdale dragers lijkt voor deze verbindingen bijna onontbeerlijk te zijn. We moeten dan ook zeker in de komende jaren, mogelijk het komende decennium en verder, sterk gaan denken aan zeer ver gaande ontwikkelingen van liposomen, nano- en microdeeltjes op polymeerbasis en verdere ontwikkeling van colloïdale systemen die nog beter biocompatibel zijn. Niet alleen zijn de nieuwe generaties van farmaca lastiger toe te dienen, bovendien zullen zij door hun moleculaire eigenschappen (vooral peptiden, mogelijk polysuikers) ook formuleringstechnisch de nodige problemen veroorzaken. Instabiliteit in waterige oplossingen of verwerkt in (colloïdale) toedieningsvormen leidt tot de nodige problemen, en toepassing van bereidingstechnieken als vriesdrogen zijn ook nog niet altijd succesvol. Nieuwe bereidingstechnieken als met super kritisch CO₂ zouden tot de mogelijkheden kunnen gaan behoren. Eén van de zeer belangrijke eigenschappen van een eiwitachtige verbinding is zijn structuur (zowel primair, als secundair en tertiair). Een farmaceutische formulering moet zorgen dat deze moleculaire structuren in stand blijven, of minstens bij afgifte van de stof in/aan het lichaam herstellen (Crommelin & Sindelar, 1997).

Ook de nog niet zo lang geleden gestarte toepassing van genterapie, tot op heden nog niet zeer succesvol maar wel veelbelovend, wordt nog sterk vertraagd door toedieningsproblemen. Het toedieningsveld loopt hier sterk achter op het toepassingsonderzoek. De komende 5-10 jaar zal zeer veel energie gestoken worden in het doelgericht afleveren van plasmiden ter aanvulling of reparatie van beschadigd genetisch materiaal. Afleveren op de plaats waar het moet zijn is nog steeds niet gemakkelijk, en ondanks vele optimistische geluiden is een goede bruikbare succesvolle technologie nog niet in zicht. De ontwikkeling van goede genterapeutica, en met name de toedieningsvormen, zal zich de komende decennia voortzetten. Als dragers voor genterapeutica moet worden gedacht aan colloïdale dragers als liposomen en

(kationogene) polymeren (De Smedt et al., 2000), maar ook aan op virussen gebaseerde colloïdale dragers. Ook al zal deze benadering bij niet alle ziekten met een genetische oorsprong haalbaar zijn, het is zeer de moeite deze therapie te blijven onderzoeken.

Zoektocht naar veiliger en effectiever toedienen gaat door

Het moet echter niet uit het oog verloren worden dat er naast deze geheel nieuwe ontwikkelingen ook verdere voortgang is in het toedieningsvormonderzoek wat in de tweede helft van de vorige eeuw op gang is gekomen. De zoektocht naar methodes om bestaande stoffen veiliger en effectiever toe te dienen zal zich blijven voortzetten. Wij beschikken over een arsenaal van werkzame verbindingen dat in het algemeen genomen als effectief beschouwd kan worden. Er zijn echter verbindingen die met de huidige toedieningsvormen niet op de juiste wijze kunnen worden gedoseerd. Bijvoorbeeld octreotide, een oligopeptide (oligopeptiden zijn kleine eiwitten bestaande uit 6-10 aminozuren). Na orale dosering heeft deze stof een extreem lage biologische beschikbaarheid, doordat het eiwit in het maagdarmkanaal wordt afgebroken. Kleine peptiden worden wel nasaal toegediend met als resultaat een betere, maar nog steeds lage en variabele opname. Intramusculaire injectie is nu de enige oplossing, maar lichte onder- dan wel overdosering geeft reeds darmklachten. Een toedieningsvorm waarbij een continue afgifte wordt bereikt zou een uitkomst zijn voor de kleine groep patiënten die deze stof nodig heeft.

Nieuwe hulpstoffen

De voortdurende ontwikkeling van nieuwe hulpstoffen op geheel of half-synthetische basis zal leiden tot polymeren waarmee nieuwe toedieningsvormen zullen worden samengesteld. Op alle gebieden die boven omschreven zijn, zullen de verschillende toedieningsroutes, met name diegene die leiden tot systemische beschikbaarheid van de werkzame stoffen, de nodige vooruitgang boeken. De experimentele ontwikkelingen gaan wel vrij snel, maar de toepassingen worden nogal beperkt door het vereiste veiligheidsonderzoek. Hulpstoffen die in de toedieningsvorm worden toegepast, zowel voor oraal gebruik als andere routes moeten in het lichaam geen aanleiding geven tot ongewenste reacties (ze moeten compatibel zijn).

Regionale toediening

Een gebied waar tot nu toe zeer weinig progressie is gemaakt, is de regionale toediening: hierbij is niet zozeer bedoeld een echte lokale toediening als omschreven voor het oog en dergelijke, maar veeleer een specifiek benaderen van één orgaan of een gedeelte hiervan. Dit zal bijvoorbeeld in kankertherapie grote voordelen gaan bieden voor de patiënt (minder bijwerkingen), maar ook de effectiviteit van de therapie sterk kunnen verhogen. In geval van leverkanker kan, bijvoorbeeld door de injectie van het cytostaticum in een aanvoert van de lever te geven, de concentratie in de lever hoger zijn dan elders in het lichaam, met alle gevolgen voor de verhouding tussen effectiviteit en bijwerkingen. Op dit moment worden dergelijke ingrepen nog weinig toegepast (Van Megchelen, 2000), maar verschuivingen naar minder belastende ingrepen zullen naar voren komen.

Een heel specifiek regionale toediening die zijn eigen benadering eist, is de sturing van farmaca naar de hersenen. Passage van de bloed-hersens barrière is moeilijk. Het is sterk afhankelijk van de lipofiliteit van het farmaca enerzijds, maar ook van de mogelijkheid van de stof om verwijderd te worden door de excretiemechanismen in de bloed-hersens barrière, het P-glycoproteïne en andere efflux-pompen; deze excretiemechanismen zijn in het lichaam overigens in meer barrières te vinden zoals nieren, lever en darm. Er zullen veel pogingen gedaan worden om de bloed-hersens barrière te passeren door gebruik te maken van colloïdale of macromoleculaire dragers, onder andere liposomen (Storm & Crommelin, 1998). Ook zal de implantatie in de hersenen van langzaam afgevend systemen op polymeerbasis verder ontwikkeld worden.

Variatie in bloedconcentraties

Twee decennia geleden werd de wens uitgesproken naar ontwikkeling van toedieningsvormen die de 'piek en dal' bloedspiegels zouden vervangen door constante concentraties van farmaca in het bloed ('flatter is better'). Nulde-orde afgifte (gelijke hoeveelheden farmaca opgenomen per tijdseenheid) waren een ideaal en blijken sindsdien wel degelijk haalbaar. In de voorgaande hoofdstukken zijn enkele methodes genoemd waarmee bloedspiegels bereikt kunnen worden die redelijk constant zijn in de loop van een langere tijd. Hierbij kan als methode bijvoorbeeld gedacht worden aan transdermale toediening met behulp van een pleister. Met de opkomst van meer endogene verbindingen (of analoga daarvan) wordt steeds duidelijker dat het imiteren van de circadiane variatie (24-uurs ritme), of een variatie met een andere frequentie in bloedconcentratie, niet alleen grote voordelen kan bieden maar ook de therapie effectiever kan maken. Het sturen van de afgifte lijkt voor verschillende van deze meer lichaamseigen stoffen voordeel te kunnen bieden. Voor deze benadering zijn niet zoveel toedieningsmethoden beschikbaar. Eén ervan is bijvoorbeeld iontoforese. Zoals beschreven is, werden en worden hiermee reeds diverse stoffen onderzocht, maar de komende jaren zal deze methode nog beter worden uitgediept om hem goed toepasbaar te maken voor het gewenste doel. Het gebruik van iontoforese werd al meer dan twee decennia voorspeld, maar het einde van de ontwikkeling is nog niet in zicht.

Vaccinaties

Zowel bij de behandeling van infectieziekten als bij kankertherapie kan vaccinatie een belangrijke rol spelen. Bij de eerste groep is dat al zo, bij de tweede wordt veel onderzoek gedaan, maar is nog onvoldoende resultaat geboekt, al liggen er nog veel mogelijkheden open. Bij immunisatie tegen infecties zal er daadwerkelijk een verandering in de vaccinatiemethode en -route optreden. Het toepassen van DNA-vaccins is nog niet volledig werkelijkheid, maar zal zich in de loop van de komende 5-10 jaar sterk ontwikkelen. De toepassing hiervan hangt alleen sterk af van de mogelijke toedieningsroute en -vorm. Maar volgens deskundigen zou één van de meest kansrijke vormen de naaldloze injectie kunnen zijn, hetzij door de huid, hetzij door het mondslijmvlies. Met name bij ziektes die mondiaal bij grote groepen geografisch geconcentreerd voorkomen, zoals bijvoorbeeld hepatitis B in tropische gebieden (maar ook hoe langer hoe meer in ons land door reizen en dergelijke) levert dit grote voordelen

op. Maar ook vaccinatie via andere toedieningsroutes zal grote verschuivingen te zien geven. Met name de mucosale vaccinatie gebruikmakend van colloïdale deeltjes die antigeen bevatten, via longen, neus of darm, zal een grote vlucht nemen.

Tissue-engineering

Kunstmatige eilandjes van Langerhans, of artificiële β -cellen, zijn reeds vele jaren geleden gepropageerd, getest *in vitro* en sinds enkele jaren ook *in vivo*. De eilandjes van Langerhans zijn delen van de alvleesklier waar de insuline wordt aangemaakt, en die bij sommige patiënten met diabetes mellitus niet meer goed functioneren. Bij toepassing van kunstmatige eilandjes zijn de clusters van cellen omgeven met een polymeermembraan, dat doorgankelijk is voor voedingsstoffen, zuurstof en glucose. Bij stimulering door glucose gaan de β -cellen insuline produceren dat door de polymeermembraan naar buiten diffundeert en in de bloedbaan terechtkomt. Deze methode kampt nog met veel problemen, maar vormt in beginsel een buitengewoon elegant principe. Eén van de beperkende factoren in het geheel is nog de polymeerwand, die absoluut onbeschadigbaar moet zijn, omdat anders de niet-eigen β -cellen worden herkend door de afweercellen in het lichaam. Juist vanwege de grote elegantie van deze benadering, zal hier komende jaren energie in worden gestoken en vooruitgang worden geboekt.

Dit laatste voorbeeld van de kunstmatige eilandjes van Langerhans leidt ons naar het gebied van de weefsel regeneratie ('tissue engineering') waarbij slecht weefsel of niet meer functionerend weefsel wordt vervangen door ander weefsel (Tabata, 2000). Dit vervangend weefsel neemt de functie van het oude weefsel over. Een al klassiek voorbeeld is de transplantatie techniek, waarbij een geheel orgaan zoals een hart, longen of lever wordt vervangen. Wegens de toenemende vraag en tegelijk het toenemende tekort aan donoren lijkt deze benadering echter niet aan de verwachtingen te voldoen. De laatste jaren wordt er dan ook hoe langer hoe meer aandacht besteed aan het herstellen van het verval door inbouw van nieuw weefsel. Dit nieuwe weefsel kan *in vitro* gemaakt worden, of *in vivo*. Voorbeelden van deze vervangende weefsels zijn (naast de eerder genoemde eilandjes van Langerhans) 'kunst' huid na verbranding, kraakbeen in gewrichten, en stukken bloedvat, die alle *in vitro* worden gekweekt. *In vivo* vervangende organen of cellen zijn bijvoorbeeld hoornvliezen of netvliezen in het oog en delen van de verzwakte hartspier. Met name bij de *in vivo* regeneratie zijn er echter stoffen nodig zonder welke de weefsels en cellen niet snel genoeg prolifereren en groeien om het defect ongedaan te maken. Een groep stoffen die hier bij onmisbaar is zijn onder andere groeistoffen als 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) die of lokaal kunnen worden toegediend of door middel van genterapie in het weefsel zelf worden aangemaakt. In geval van lokale toediening, wat vaak gedurende langere tijd moet plaatsvinden, wordt gebruik gemaakt van onder andere hydrogelen die de groeifactoren bevatten en langzaam afgeven. Deze hydrogelen fungeren dus als geneesmiddeltoedieningsvorm, zijn bijvoorbeeld opgebouwd uit natuurlijke eiwitten als gelatine, en bioafbreekbaar. Deze weefselmanipulatie zal toenemen, ten dele om de eerder genoemde terugloop van donoren, maar ook omdat de zelfreparerende werking van het lichaam een beter resultaat oplevert. In een ander rapport uit deze serie wordt

nader ingegaan op de toekomstverwachtingen van tissue engineering (Wassenaar & Geertsma, 2000).

4. Gezondheid en zorg: huidige situatie

In de eerste drie hoofdstukken van dit rapport zijn de verschillende toedieningsroutes van werkzame stoffen als uitgangspunt genomen. Hoewel dit rapport een breed scala aan geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen bespreekt, die door veel verschillende patiëntengroepen worden gebruikt, worden in de hoofdstukken 4 en 5 enkele speciale patiëntengroepen belicht die veelvuldig gebruik maken van deze producten. Er is gekozen voor de patiëntengroep astma/COPD (vanwege het gebruik van inhalatoren), glaucoom (vanwege de oculaire toedieningsvormen) en osteoporose (vanwege de dermale toedieningsvormen). Patiënten met kanker maken ook veel gebruik van verschillende geneesmiddeltoedieningssystemen. Een deel van deze patiëntengroep (namelijk die met dikkedarm-, borst-, long- en prostaatkanker) komt aan bod in een ander rapport in deze reeks, weliswaar met straling ten behoeve van diagnose en behandeling als dominante invalshoek (Lembrechts et al., 2001).

In dit hoofdstuk komen na een korte beschrijving van de aandoeningen achtereenvolgens aan de orde: de schatting van het huidige aantal patiënten met deze aandoeningen, de gezondheidstoestand, en de zorg voor deze patiënten.

Astma en COPD

De ziektebeelden astma, chronische bronchitis en emfyseem werden in Nederland de afgelopen decennia onder de gemeenschappelijke noemer CARA (Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen) gerangschikt. De veronderstelling was dat deze aandoeningen een gemeenschappelijke erfelijke basis hadden en onder invloed van externe factoren op verschillende manieren tot uitdrukking kwamen. Omdat de diagnostiek en behandeling van astma en COPD op een aantal essentiële punten van elkaar verschillen, en omdat het CARA concept uitsluitend in Nederland werd gehanteerd, is besloten de internationaal gebruikelijke tweedeling astma en COPD over te nemen (Geijer et al., 2000). COPD betekent: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, en houdt zowel chronische bronchitis (klinisch gekenmerkt door hoesten en opgeven van sputum), als emfyseem in (een aandoening die gekenmerkt wordt door verlies aan longweefsel). Ondanks de verschillen tussen astma en COPD (Geijer et al., 2000) is het niet eenvoudig om astma en COPD van elkaar te onderscheiden en moet er rekening worden gehouden met misclassificatie van personen met COPD onder de diagnose astma en vice versa.

De basisbehandeling bij astma zijn luchtwegverwijders (onder te verdelen in kortwerkende zoals: salbutamol, terbutaline, fenoterol en ipratropiumbromide, en langwerkende zoals salmeterol, formoterol) en inhalatiecorticosteroiden (zoals beclometason, budesonide, fluticason). Bij COPD is de behandeling ook gericht op verwijding van de luchtwegen met bovengenoemde producten, in sommige gevallen gecombineerd met een inhalatiecorticosteroid (CVZ, 2000).

Glaucoom

Glaucoom is een groep van oogandoeningen waarbij onder andere door verhoogde oogdruk een beschadiging van de oogzenuw optreedt, die leidt tot karakteristieke uitval van het gezichtsveld. Glaucoom wordt vooral behandeld met oogdruppels. Het doel van de medicamenteuze behandeling is het laten dalen van de intra-oculaire druk. De klassieke middelen voor de behandeling van glaucoom zijn parasymphicomimetica, symphicomimetica en bètablokkers. Er zijn de laatste jaren nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen met een nieuw werkingsmechanisme (onder andere de prostaglandine agonisten, koolzuuranhydraseremmers en de α 2-adrenerge agonist apraclonidine). Hoewel bètablokkers nog steeds het middel van de eerste keus zijn, vindt er een verschuiving plaats naar de nieuwere middelen. In de VS en Canada is er een oculair systeem op de markt met pilocarpine (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo>). De toedieningsvorm, een contactlens, wordt aangebracht in het oog en moet elke 7 dagen vervangen worden. In Nederland is het product sinds 1988 niet meer geregistreerd als geneesmiddel, maar wordt wel vergoed door het Ziekenfonds (pers. comm. CBG; CVZ, 2000).

Naast geneesmiddelen kunnen lasercoagulatie en trabeculectomie (operatieve verwijdering) ingezet worden ter behandeling van glaucoom. Er wordt geschat dat slechts de helft van het aantal glaucoompatiënten in Nederland oogheelkundig behandeld wordt. Uit een recent Nederlands onderzoek bleek verder dat er een groep glaucoompatiënten is die in de praktijk minder geneesmiddelen ophalen bij de apotheek dan standaard wordt voorgeschreven. Nader onderzoek naar de therapietrouw van deze patiënten is wenselijk (Bistervels, 2001; Bouvy et al., 2001).

Onbehandeld leidt glaucoom op termijn tot volledige en irreversibele blindheid. Wanneer oogdruppels onvoldoende drukdaling geven of de patiënt onvoldoende reageert op de medicatie, kan overwogen worden een lasercoagulatie te verrichten van het trabekelsysteem, of een operatieve behandeling: de trabeculectomie. Bij deze behandelingen wordt door middel van laser of een operatie gezorgd dat het oogkamerwater kan worden afgevoerd. De vijfjaarsresultaten van de laserbehandeling zijn gunstig: bij tweederde van de patiënten is na vijf jaar de oogdruk met eenderde van de uitgangswaarde verminderd. Sommige patiënten reageren zo goed dat ze zonder oogdruppels kunnen (Bistervels, 2001).

Osteoporose

Osteoporose is een aandoening van het skelet, die gekenmerkt wordt door een lage botmineraaldichtheid en een verstoring van de micro-architectuur van het botweefsel. Bij osteoporose is het bot brozer, en breekt sneller. Het is een irreversibel proces. Osteoporose komt voornamelijk voor bij vrouwen in en na de menopauze. Drie factoren beïnvloeden het moment van ontstaan en de verdere ontwikkeling van osteoporose: oestrogeen deficiëntie, onvoldoende calcium in de voeding en onvoldoende fysieke activiteit.

Het proces van osteoporose kan vertraagd worden door leefstijlaanpassingen en/of medicatie. Medicamenteuze behandeling bestaat uit geneesmiddelen die botafbraak remmen en middelen die de botvorming stimuleren. Het belangrijkste probleem van osteoporose is de verhoogde fractuurkans (zie 4.2).

4.1 Het huidige aantal patiënten met astma/COPD, glaucoom en osteoporose

Astma en COPD

Het huidige aantal patiënten met astma en COPD in Nederland kan worden geschat aan de hand van twee typen bronnen: zorgregistraties en epidemiologische bevolkingsonderzoeken. Bevolkingsonderzoeken leveren over het algemeen hogere aantallen patiënten op omdat via dergelijke onderzoeken ook personen worden opgespoord die (nog) geen klachten hebben of slechts milde klachten, waarvoor in het algemeen nauwelijks of geen professionele zorg nodig is. Omdat het bestaande zorggebruik centraal staat in dit hoofdstuk zijn gegevens uit zorgregistraties als uitgangspunt genomen.

Het aantal nieuwe patiënten (incidentie) en het aantal bestaande gevallen (prevalentie) van bovengenoemde ziektebeelden staan in tabellen 4.1 (astma) en 4.2 (COPD).

Tabel 4.1: Incidentie (per 1.000 per jaar) en prevalentie (per 1.000) van astma naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolkingsopbouw van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997, gebaseerd op huisartsenregistraties^a).

		0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Incidentie	mannen	10,31	3,01	1,74	2,03	3,39	3,38	3,79
	vrouwen	8,94	4,03	3,25	2,48	2,36	2,70	4,08
Prevalentie	mannen	20,45	14,25	7,96	6,46	7,52	7,11	10,81
	vrouwen	12,55	16,16	12,19	10,79	7,92	5,30	11,62

- a) gebaseerd op gemiddelde incidenties van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, het Transitie project, het Registratienet huisartsen en de NIVEL-Peilstations.

Het aantal patiënten op 1-1-2000 (prevalentie) is geschat op basis van de gegevens uit tabel 4.1 en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 en bedraagt voor astma 176.800 (83.900 mannen en 92.900 vrouwen). Het aantal nieuwe gevallen van astma bedraagt in 2000: 62.000 (29.500 mannen en 32.500 vrouwen).

Het aantal patiënten met COPD op 1-1-2000 (prevalentie) is geschat op basis van de gegevens uit tabel 4.2 en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 en bedraagt 311.900 (200.400 mannen en 111.500 vrouwen). Het aantal nieuwe gevallen van COPD bedraagt in 2000: 37.300 (22.400 mannen en 14.900 vrouwen).

Astma komt voornamelijk voor in de jongere leeftijdscategorieën. COPD komt voornamelijk voor boven het veertigste levensjaar, en de prevalentie vertoont dan een sterke leeftijdsgerelateerde stijging, vooral bij mannen. De gemiddelde prevalentie van COPD bij mannen is ruim twee maal zo hoog als voor astma. Bij vrouwen is de gemiddelde prevalentie van COPD marginaal hoger dan voor astma.

Tabel 4.2: Incidentie (per 1.000 per jaar) en prevalentie (per 1.000) van COPD naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolkingsopbouw van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997, gebaseerd op huisartsenregistraties^a).

		0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Incidentie	mannen	0,46 ^b	0,50	0,98	4,08	10,80	14,39	2,70
	vrouwen	0,29 ^b	0,71	1,01	2,63	4,50	5,37	1,81
Prevalentie	mannen	5,53 ^b	4,36	7,02	29,94	106,24	160,13	24,22
	vrouwen	3,63 ^b	5,97	6,17	16,94	39,55	44,29	13,62

- a) gebaseerd op gemiddelde puntprevalenties van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, het Transitie project, het Registratienet huisartsen en de NIVEL-Peilstations.
- b) Hieronder zijn gevallen van ‘obstructieve bronchitis’ gecodeerd, een acute bronchitis met tekenen van bronchusvernauwing. Deze code wordt nog al eens gegeven aan kinderen die ‘wheezing’ vertonen, maar waarbij nog te weinig redenen zijn om al de diagnose astma te stellen.

Glaucoom

Er bestaan verschillende registraties van prevalentie van glaucoom: huisartsenregistraties (tabel 4.3a) en bevolkingsonderzoek (tabel 4.3b). De incidentie is bekend uit de vier huisartsenregistraties (4.3a).

Tabel 4.3a.: Incidentie (per 1.000 per jaar) en prevalentie (per 1.000) van glaucoom naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolkingsopbouw van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997, gebaseerd op huisartsenregistraties^a).

		0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Incidentie	mannen	0,05	0,06	0,17	0,77	2,60	2,80	0,54
	vrouwen	0,00	0,00	0,10	0,82	1,80	2,93	0,57
Prevalentie	mannen	0,08	0,07	0,84	3,73	18,39	34,60	3,73
	vrouwen	0,06	0,00	0,09	3,39	16,15	25,39	3,97

- a) gemiddelde van Nationale Studie-NIVEL (alleen incidentie), CMR-Nijmegen, Transitie-project en Registratienet Huisartsen.

Tabel 4.3b: Prevalentie (per 1.000) van glaucoom naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolkingsopbouw van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997, gebaseerd op bevolkingsonderzoek^a).

	45-64	65-74	75+
Mannen	1,31	16,30	31,70
Vrouwen	0,62	11,26	14,34

- a) ERGO-onderzoek

Het aantal patiënten op 1-1-2000 (prevalentie) geschat op basis van de gegevens uit tabel 4.3a (huisartsenregistraties) en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 bedraagt: 64.200 (31.100 mannen en 33.100 vrouwen). Het aantal nieuwe gevallen van glaucoom

bedraagt op basis van deze registratie in 2000: 12.300 (6.200 mannen en 6.100 vrouwen). Op basis van het bevolkingsonderzoek is de prevalentie per 1-1-2000: 39.000 (21.600 mannen en 17.400 vrouwen). De huisartsenregistraties leveren hogere aantallen op dan het bevolkingsonderzoek; met name voor vrouwen is dit opvallend. De reden hiervoor is niet bekend. In de literatuur worden overigens veel hogere cijfers genoemd voor het aantal glaucoompatiënten in Nederland, namelijk 150.000-200.000 (Bistervels, 2001).

Osteoporose

Gegevens over de prevalentie en incidentie van osteoporose uit huisartsenregistraties geven een onderschatting van het werkelijke aantal patiënten, vanwege een sterke onderregistratie. Gegevens uit bevolkingsonderzoek geven een beter beeld. Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van het ERGO-onderzoek.

Tabel 4.4: Prevalentie (per 1.000) van osteoporose naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolkingsopbouw van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997, gebaseerd op bevolkingsonderzoek^a).

	45-64	65-74	75+
mannen	14,61	54,97	86,49
vrouwen	35,57	155,27	283,09

a) ERGO-onderzoek.

Het aantal patiënten op 1-1-2000 (prevalentie) geschat op basis van de gegevens uit tabel 4.4 en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 bedraagt: 429.500 (86.900 mannen en 342.600 vrouwen).

4.2 De gezondheidstoestand van patiënten met astma/COPD, glaucoom en osteoporose

Astma en COPD

In opdracht van het Astmafonds heeft het RIVM beschikbare gegevens in kaart gebracht over de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven van personen met astma en COPD vergeleken met die van andere groepen. Ondanks het bestaan van verschillende definities van kwaliteit van leven is er consensus over het vóórkomen van de elementen fysiek functioneren (zoals wassen en aankleden, lopen, tillen), emotioneel functioneren (veranderingen in stemming, angst, energiek voelen) en sociaal functioneren (het kunnen uitvoeren van de normale rollen en onderhouden van sociale contacten). In het RIVM rapport van Beaumont & Tijhuis (2000) is een literatuuronderzoek uitgevoerd en zijn analyses verricht op basis van twee epidemiologische studies. De studies toonden aan dat vooral het fysiek functioneren, maar in mindere mate ook het emotioneel en sociaal functioneren van zowel kinderen (7-13 jaar) als volwassenen wordt beïnvloed door astma. Met betrekking tot het fysiek functioneren worden vooral problemen ondervonden met het uitvoeren van huishoudelijk werk, wandelen, traplopen, sporten en

slapen. Personen met COPD bleken over het algemeen lager te scoren op maten voor kwaliteit van leven dan personen met astma (Beaumont & Tjihuis, 2000).

Glaucoom

De patiënt merkt in principe niets van een beschadiging van de oogzenuw of van een verhoogde oogdruk. Waar hij last van krijgt, zijn de latere stadia van gezichtsveldverlies. Onbehandelde glaucoom leidt tot blindheid. Dit heeft grote consequenties voor de kwaliteit van leven van deze patiënten.

Osteoporose

Ongeveer 40% van de vrouwen en 15% van de mannen krijgt één of meer osteoporotische fracturen na de leeftijd van 50 jaar. De fracturen die het meest frequent voorkomen zijn wervelfracturen, pols- en heupfracturen (Kanis, 1996).

Vooraf een gebroken heup bij oudere vrouwen en de hieraan gerelateerde hoge sterfte en een aanzienlijke afname van zowel sociale als lichamelijke functies bepalen het belang voor de volksgezondheid (De Bruin, 1995). De angst om te vallen bij ouderen kan resulteren in minder bewegen. Dit heeft weer negatieve gevolgen voor het proces van osteoporose.

4.3 Het gebruik en de kosten van zorg

Geneesmiddeltoedieningsystemen

Ongeveer 13% van de huidige wereldwijde omzet van geneesmiddelen is toe te schrijven aan farmaca die geïncorporeerd zijn in een geavanceerd(e) toedieningsvorm of -systeem. Op dit moment wordt er ongeveer 15% van het R&D (Research & Development) budget van de farmaceutische industrie besteed aan projecten aangaande geavanceerde geneesmiddeltoedieningsvormen of -systemen. Ongeveer 50% van deze projecten houdt zich bezig met orale toediening, zo'n 15% met de pulmonaire toediening, 10% zowel met de transdermale en subcutane/intramusculaire route, ruim 5% met de intraveneuze route, en 10% met overige routes (Kermani & Findlay, 2001).

Astma en COPD

Een steeds belangrijker doel van behandeling van patiënten met astma en COPD is de verbetering van het dagelijkse functioneren en welzijn. Dit is te bereiken door het inachtnemen van voorzorgsmaatregelen (zoals het vermijden van blootstelling aan allergenen), maar ook door het gebruiken van medicatie zoals voorgeschreven door de arts. De lage therapietrouw is echter een groot probleem bij astma- en COPD-patiënten.

Patiënten met astma en COPD maken veelvuldig gebruik van werkzame stoffen die via inhalatie worden toegediend. Voor deze toediening maakt men gebruik van toedieningsystemen die inhert gekoppeld zijn aan het geneesmiddel (bijvoorbeeld in geval van een aërosol- of droogpoederinhalator) dan wel een systeem dat los gebruikt wordt (bijvoorbeeld een vernevelaar). De totale kosten van zorg voor astma/COPD-patiënten zijn te ontleen aan de 'Kosten van ziekten studie' (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 1.026 miljoen gulden: 590,2 miljoen voor mannen en 435,4 miljoen voor vrouwen. Dit komt overeen met 1,7% van de totale kosten van de

gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in bijlage II. De kosten van zorg zijn voor mannen hoger dan voor vrouwen. Dit is vooral toe te schrijven aan het grotere aantal COPD-patiënten onder mannen in vergelijking tot vrouwen (vooral als gevolg van het rookpatroon in het verleden). Ongeveer 80-90% van de kosten van COPD is toe te schrijven aan het rookgedrag (Barendregt et al., 1997). De gegevens uit bijlage II zijn inmiddels behoorlijk verouderd. De 'Kosten van ziekten studie' zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van Erasmus Universiteit Rotterdam en RIVM).

Het RIVM heeft in samenwerking met het iMTA (Instituut voor Medical Technology Assessment) een overzicht gemaakt van beschikbare resultaten uit kosteneffectiviteitsstudies naar specifieke interventies voor de lange termijn behandeling van kinderen met astma. Hieruit blijkt dat er geen gegevens zijn over allergeenmijdende maatregelen. De combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een bronchodilator is meer kosteneffectief dan een placebo samen met een bronchodilator. Kosteneffectiviteitsstudies omtrent langwerkende bronchodilators zijn niet bekend, terwijl deze kostbare geneesmiddelen wel in sommige richtlijnen worden aanbevolen voor de behandeling van ernstige gevallen van astma. Er zit weinig verschil tussen de kosteneffectiviteit van het gebruik van inhalatiecorticosteroïden en andere ontstekingsremmende medicatie (Feenstra et al., 1999).

Glaucoom

Patiënten met glaucoom worden nu veelal behandeld met oogdruppels (de toedieningsvorm). In het verleden was er een contactlens op de markt met daarin een werkzame stof, en in de toekomst komt er misschien een micropompsysteem op de markt (zie 3.3).

Er is geen 'Kosten van ziekten studie' bekend van alleen glaucoom. De kosten zijn in deze studie geregistreerd onder een meer algemene term 'oogafwijkingen'. Daarom worden de cijfers hier niet gepresenteerd.

Osteoporose

Patiënten met osteoporose kunnen zowel oraal als dermaal behandeld worden met geneesmiddelen.

De kosten van zorg voor patiënten met osteoporose en heupfractuur zijn ook te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten studie' (Polder et al., 1997). In 1994 werden de kosten voor osteoporose geschat op 51 miljoen gulden (11,2 miljoen voor mannen en 39,9 miljoen voor vrouwen) en voor heupfracturen op 778 miljoen gulden (156,8 miljoen voor mannen en 621,2 voor vrouwen). Dit komt overeen met 0,1%, respectievelijk 1,3% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. In Bijlage II staat de verdeling van de kosten naar geslacht en zorgsector. Een groot deel van de heupfracturen is toe te schrijven aan osteoporose.

5. Gezondheid en zorg: de toekomst

In dit hoofdstuk komen eerst aan bod: een schatting van het aantal patiënten, mogelijkheden tot preventie, en behandelingsmethoden van astma/COPD, glaucoom en osteoporose. Vervolgens wordt ingegaan op de toekomstige omvang en kosten van geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen.

5.1 Schatting van het toekomstige aantal patiënten met astma/OCPD, glaucoom en osteoporose, mogelijkheden tot preventie en behandelingsmethoden

Astma en COPD

De schatting van het toekomstig aantal patiënten met astma en COPD komt voort uit een demografische projectie, gebaseerd op de prevalentie- en incidentiegegevens uit hoofdstuk 4 en de CBS-bevolkingsprognose uit 1998. Tabel 5.1 bevat gegevens over het jaarlijks aantal nieuwe gevallen van astma, in de periode 2000-2020. Tabel 5.2 bevat de gegevens over COPD.

Tabel 5.1: Demografische projectie van het aantal nieuwe en bestaande gevallen van astma in de periode 2000-2020 naar geslacht; afgerond op tientallen (Bron: gegevens tabel 4.1 en CBS-bevolkingsprognose 1998; gegevens bewerkt door RIVM).

		2000	2010	2020	Toename 2000-2020 in %
Incidentie	Mannen	29.510	30.250	31.060	5
	Vrouwen	32.450	32.980	33.110	2
Prevalentie	Mannen	83.940	87.050	87.470	4
	Vrouwen	92.860	96.920	97.320	5

Tabel 5.2: Demografische projectie van het aantal nieuwe en bestaande gevallen (of: absolute incidentie en prevalentie) van COPD in de periode 2000-2020 naar geslacht; afgerond op tientallen (Bron: gegevens tabel 4.2 en CBS-bevolkingsprognose 1998; gegevens bewerkt door RIVM).

		2000	2010	2020	Toename 2000-2020 in %
Incidentie	mannen	22.450	26.520	31.240	39
	vrouwen	14.940	16.630	18.240	22
Prevalentie	mannen	200.420	238.630	286.390	43
	vrouwen	111.520	123.940	137.350	23

Op een ranglijst van de WHO naar DALY's (disability adjusted life years) schuift COPD op van de 12de plaats in 1990 naar de 5de plaats in 2020.

Roken is een belangrijke risicofactor voor COPD. De relatieve risico's voor sterfte aan COPD varieert van 2 tot 32, afhankelijk van de leeftijd, geslacht en rookgeschiedenis. De schatting is dat 80-90% van alle COPD-patiënten roken of gerookt hebben, en dat ongeveer 75% van de sterfgevallen aan COPD zijn te wijten aan roken (Feenstra et al., 2001). Rutten-van Mólken et al. (1999) hebben verschillende scenario's uitgewerkt waarbij de prevalentie de komende jaren a) stijgt als gevolg van leeftijdseffecten, b) licht daalt (2,6%) ten opzichte van scenario a), of c) sterker daalt (8,8%) ten opzichte van scenario a). De laatste twee situaties zouden bereikt kunnen worden door respectievelijk het rookgedrag in mindere of meerdere mate terug te dringen. De medische kosten zouden, uitgaande van gelijke behandelingsprotocollen en kosten van zorg, in deze situaties:

- a) 60% stijgen tussen 1993 en 2010. In dit geval neemt COPD 75% van deze kosten voor haar rekening, en astma 25%.
- b) 57% stijgen tussen 1993 en 2010
- c) 48% stijgen tussen 1993 en 2010.

Het effect van het verminderen van het roken werkt ook nog na 2010 door.

Het RIVM heeft samen met het iMTA en het Academisch Ziekenhuis Maastricht een model ontwikkeld om de invloed van veranderingen in demografie en rookgedrag op de ziektelast, sterfte en kosten van gezondheidszorg te bestuderen (Feenstra et al., 2001).

De aanwijzingen dat de Westerse leefwijze een belangrijke oorzaak is voor de toename van het aantal gevallen van astma bij kinderen, worden sterker. In Saudi-Arabië blijkt de verschuiving van een traditioneel leefpatroon naar een Westers patroon de oorzaak te zijn van een toenemend aantal gevallen van astma bij kinderen. Kinderen met een lage consumptie van groenten, melk en vitamine E bleken een hoger risico te lopen op de ontwikkeling van astma. Hierbij werd gecorrigeerd voor factoren als rokende ouders (Anoniem, 2000a).

Uit een recent Nederlands onderzoek (bij 97 patiënten) bleek dat van de inhalatiemedicatie van astma en COPD tot 85% in de praktijk niet wordt gebruikt zoals is voorgeschreven. Ook als er een hoge therapietrouw is wordt het farmacon dikwijls onjuist geïnhaleerd. In deze studie verbeterde de inhalatietechniek van patiënten na het geven van instructie hierover. Dit zou kunnen leiden tot kostenreductie als gevolg van een afname van het aantal bezoeken aan huisarts en longarts, aanvullende onderzoeken, ziekenhuisopnamen, ziekteverzuim en geneesmiddelengebruik (Van 't Veer et al., 2001).

Glaucoom

De demografische projectie is gebaseerd op de gegevens uit huisartsenregistraties, zowel voor het aantal nieuwe gevallen (absolute incidentie per jaar) als het aantal bestaande gevallen (absolute prevalentie).

Tabel 5.3: Demografische projectie van het aantal nieuwe en bestaande gevallen van glaucoom in de periode 2000-2020 naar geslacht; afgerond op tientallen (Bron: gegevens tabel 4.3a en CBS-bevolkingsprognose 1998; gegevens bewerkt door RIVM).

		2000	2010	2020	Toename 2000-2020 in %
Incidentie	Mannen	4.440	5.160	6.160	39
	Vrouwen	4.750	5.380	6.120	29
Prevalentie	Mannen	31.130	37.770	46.500	49
	Vrouwen	33.110	37.360	43.850	32

Tabel 5.4: Demografische projectie van het aantal bestaande gevallen van glaucoom in de periode 2000-2020 naar geslacht; afgerond op tientallen (Bron: gegevens tabel 4.3b en CBS-bevolkingsprognose 1998; gegevens bewerkt door RIVM).

	2000	2010	2020	Toename 2000-2020 in %
Mannen	21.620	27.440	35.240	63
Vrouwen	17.420	19.330	23.440	35

Risicofactoren voor glaucoom zijn verhoogde leeftijd, oogdruk, erfelijkheid, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes, bijziendheid, roken en (negroïde of Aziatische) etniciteit (Hendrikse, 1997). Er is gesteld dat het risico op glaucoom toeneemt met een factor 1.74 voor elke stijging in leeftijd met 10 jaar. Personen met een verhoogde oogdruk zouden een 5-6 keer hogere kans hebben op vernauwing van het gezichtsveld dan personen met een lagere oogdruk. Verschillende studies rapporteren niet eenduidig over de vraag of een verhoogde dan wel een verlaagde bloeddruk een verhoogd risico geeft op glaucoom (Dielemans, 1995).

Vroege opsporing van glaucoom is belangrijk, maar ook lastig. Oogdrukmeting heeft slechts een geringe voorspellende waarde. Ongeveer 10% van de populatie heeft een hoge oogdruk zonder glaucoom te hebben, terwijl de gemeten oogdruk bij 50% van de glaucoompatiënten laag is.

Osteoporose

De demografische projectie van het aantal bestaande gevallen (absolute prevalentie) is gebaseerd op gegevens uit bevolkingsonderzoek (ERGO-onderzoek).

Tabel 5.5: Demografische projectie van het aantal bestaande gevallen van osteoporose in de periode 2000-2020 naar geslacht; afgerond op tientallen (Bron: gegevens tabel 4.4 en CBS-bevolkingsprognose 1998; gegevens bewerkt door RIVM).

	2000	2010	2020	Toename 2000-2020 in %
Mannen	86.860	110.370	137.320	58
Vrouwen	342.620	395.800	462.290	35

Hoewel osteoporose sinds enkele jaren erkend wordt als probleem en dus behandeld moet worden, zijn de huisartsen in het algemeen terughoudend ten aanzien van het actief opsporen van deze aandoening (Van den Berg Jeths & Wolff, 2001). Hier is ook een rol weggelegd voor de patiënten zelf.

Preventie van osteoporose kan medicamenteus en niet-medicamenteus zijn. Het Relatieve Risico (RR) van het gebruik van post-menopausale oestrogenen op het ontstaan van osteoporose is 0,75. Dit betekent dat vrouwen die post-menopausaal oestrogenen gebruiken een 0,75 maal zo grote kans hebben op het krijgen van osteoporose, in vergelijking met vrouwen die deze stoffen niet gebruiken. In het geval van niet-medicamenteuze preventie wordt gedacht aan goede voeding (voldoende inname van calcium en vitamine D; het RR is hiervan niet bekend), beperking van roken (RR= 1,1-5,6) en alcoholconsumptie (RR= 2,3), voldoende lichaamsbeweging (RR= 0,3-1,2) en (met name bij ouderen) het verminderen van de val-kans en het dragen van heupbeschermers. Verder heeft een blanke populatie een hoger risico dan een zwarte populatie (RR = 2) (De Bruin, 1995).

Geschat wordt dat in totaal 10-15% van de postmenopauzale vrouwen in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling. In absolute aantallen betreft het 200.000-300.000 vrouwen (er zijn nu ruim 2 miljoen vrouwen van 55 jaar en ouder). Het aantal vrouwen dat jaarlijks behandeld zou moeten worden hangt vervolgens af van de behandelingsduur. Oestrogenen ter preventie van osteoporose moeten vanaf de menopauze minimaal 10 jaar gebruikt worden. Niet alle vrouwen zijn daartoe bereid, en therapietrouw is ook een probleem. In Amerika gebruikt minder dan 10% van de vrouwen hormonen langer dan 1 jaar. Van de nieuwe middelen lijkt niet zo zeer de grotere effectiviteit van belang (de huidige middelen voldoen in dat opzicht al), maar vooral de verhoging van het gebruiksgemak en de vermindering van de bijwerkingen (Van den Berg Jeths & Wolff, 2001). In een onderzoek waarbij intranasale toediening van oestradiol (1 x per dag 1 spray in elk neusgat) vergeleken werd met toediening via een pleister (twee pleisters per week) koos 66% van de vrouwen na 16 weken gebruik voor de neusspray, en 34% voor de pleister (Lopes et al., 2000). De therapietrouw op lange termijn van de recent beschikbaar gekomen intranasale vorm van oestrogenen is nog niet bekend.

De toekomstige kosten van medicamenteuze behandeling van osteoporose worden bepaald door vier factoren: de mate waarin bestaande middelen worden

vervangen door nieuwe middelen, de prijzen van nieuwe middelen, het aantal te behandelen personen en de duur van de behandeling. De toekomstige kosten van heupfracturen zouden kunnen dalen door: vermindering van valneiging door geneesmiddelen, versterking van de spieren door bewegingsprogramma's, en het grootschalig gebruik van heupbeschermers. Er worden sinds kort in Nederland enkele experimenten ingezet met het dragen van heupbeschermers onder een stretchbroekje. Uit onderzoek uit het buitenland blijkt het risico op heupfracturen significant te kunnen worden gereduceerd. (Geneesmiddelenbulletin, 2001). De heupbeschermers zijn effectief en goedkoop (ongeveer 160,-), maar weinig modieus. Ook is niet bekend in hoeverre (ambulante) ouderen te overtuigen zijn van het nut van deze hulpmiddelen. Wanneer de experimenten, die zijn geïnitieerd door enkele zorgverzekeraars, succesvol blijken, kan een grootschaliger preventief gebruik in de toekomst verwacht worden. Een toekomstige verandering in het aantal patiënten is een belangrijke factor in de toekomstige kosten van gezondheidszorg.

5.2 Schatting van de toekomstige omvang en kosten van geneesmiddeltoedieningsvormen en -systemen

Wetenschappelijk en technologisch is er grote vooruitgang geboekt op het gebied van toedieningsvormen en -systemen. Er zijn echter nog relatief weinig farmaca op de markt die gebruik maken van geavanceerde toedieningsvormen. In de toekomst zullen er steeds meer macromoleculaire en complexe verbindingen als werkzame stof worden toegediend. Hiervoor is de ontwikkeling van een goede toedieningsvorm onontbeerlijk, omdat de stoffen moeilijk af te leveren zijn aan het lichaam. Vooruitgang in medicamenteuze therapie wordt tot nu toe nog te vaak gezocht in een verbetering van het farmacon op zich, en niet in een combinatie van het farmacon en de toedieningsvorm. Het is opvallend dat bij fusies tussen bedrijven vooral gekeken wordt naar uitbreiding van het therapeutische arsenaal en zelden of niet naar verdieping op het terrein van de toedieningsvormen.

De waarde van de toedieningsvorm kan nog sterker uitgediept worden. Omdat een groot deel van de nieuwe geneesmiddeltoedieningsvormen door niet-winstgevende organisaties (universiteiten etc.) worden ontwikkeld, is samenwerking met de farmaceutische industrie belangrijk (Kermani & Findlay, 2000). De tijdsduur tot het verlopen van het octrooi van de combinatie van een werkzame stof en een toedieningsvorm kan korter zijn dan wanneer het octrooi van de werkzame stof (en van de toedieningsvorm) afzonderlijk wordt verkregen. Dit speelt zeker een rol bij nieuwe stoffen. Uit onderzoek blijkt dan ook dat slechts 40% van de projecten bij de farmaceutische industrie waarin nieuwe toedieningsvormen zijn betrokken, betrekking hebben op nieuwe stoffen. Er mag dan ook geconcludeerd worden dat de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddeltoedieningsvormen door de farmaceutische industrie niet altijd vlot worden opgepakt, en niet als essentieel element worden gezien voor toekomstige groei en innovatie (Kermani & Findlay, 2000; Breimer, 1998). Het gebeurt echter regelmatig dat een farmacon waarvan het octrooi is afgelopen een tweede leven begint ('second life cycle'). In deze tweede periode wordt

de stof om octrooiredenen in een andere toedieningsvorm gestoken waardoor een betere werking en/of minder bijwerkingen worden nagestreefd. De prijs van deze tweede generatie is meestal hoger door de ingewikkelde technologie.

Rond 2000 lopen de eerste octrooien af van de eerste generatie biotechnologische geneesmiddelen. Bij de conventionele, chemische geneesmiddelen komen er dan generica op de markt die veel goedkoper zijn. Ook het innovatieve product daalt dan vaak in prijs. Met de biologische producten is dit maar de vraag. Het is namelijk zeer lastig om aan te tonen dat deze producten equivalent zijn aan het innovatieve product.

De nieuwere toedieningsvormen met colloïdale dragers (zoals liposomen of macromoleculen) zullen een belangrijkere rol gaan spelen in de behandeling van levensbedreigende, veel voorkomende, of nog niet of moeilijk te behandelen ziekten. Er wordt dan gedacht aan infectieziekten, hart- en vaatziekten, kanker, reumatoïde artritis, enzovoorts.

De markt voor geavanceerde geneesmiddeltoedieningsvormen en –systemen zou de komende jaren met 100% kunnen stijgen van \$ 50 miljard (13% van de wereldwijde omzet in farmaceutische producten) tot \$100 miljard in 2005. Alleen al bij naaldloze systemen wordt door sommige onderzoekers een verhoging ingeschat van \$ 400 miljoen nu (5% van de markt voor naalden en injectiespuiten) naar \$1 miljard in 2005. De naaldloze injectievormen zouden een belangrijke besparing op kunnen leveren op gebruikersniveau. Per miljoen injecties zijn de kosten voor traditionele systemen \$1,4 miljoen terwijl de kosten voor hetzelfde aantal injecties met de naadloze systemen \$ 200.000,- zouden bedragen (Anoniem, 2000b). In potentie zouden de kosten van zorg in de toekomst kunnen afnemen door het gebruik van naadloze systemen. In hoeverre dat geldt voor de Nederlandse situatie is nog onzeker.

6. Conclusie

Het gebied van de toedieningsvormen en –systemen voor therapeutisch werkzame verbindingen heeft in de laatste decennia een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt. Bijvoorbeeld: gestuurde afgifte van orale preparaten is gemeengoed, implantaten die gedurende vele maanden een constante afgifte geven zijn ingeburgerd, door de patiënt zelf bestuurd infusieapparatuur (zelfs draagbaar) wordt gebruikt, en stoffen kunnen met allerlei hulpmiddelen door de huid worden opgenomen. Toch blijft er een zeer grote behoefte aan verdere ontwikkeling van toedieningsvormen, voor alle mogelijke therapieën, voor alle mogelijke routes.

In sommige gevallen zal deze behoefte te maken hebben met het gemak voor de patiënt. Het is bijvoorbeeld prettiger insuline kort voor iedere maaltijd te inhaleren, dan intramusculair te moeten spuiten. Of een vaginaalring die gedurende drie maanden oestradiol afgeeft: de patiënt heeft geen last meer van flushes zoals na orale inname. Dan heeft het tegelijkertijd ook een effect op de therapietrouw: een goede therapietrouw betekent minder ziekteverschijnselen, en dus zowel een betere kwaliteit van leven als een economisch voordeel. Bij lokale aflevering van cytostatica, dat wil zeggen rechtstreeks naar de tumor, kan de systemische belasting verminderd worden. Bijvoorbeeld door het middel als een vóórstadium ('prodrug') te geven, welk lokaal in de werkzame stof wordt omgezet. Of voorkóming van de bloedvatgroei (angiogenese) rond de tumor, waardoor deze niet meer zo snel groeit: het beste te bereiken als het betreffende middel lokaal toegediend wordt. In dit laatste geval is het niet een kwestie van luxe, maar puur een noodzaak om het farmacon niet in het hele lichaam te laten komen.

Nieuwe toedieningsvormen moeten geen speeltjes zijn van onderzoekers, of leuke gadgets van fabrikanten. Maar zodra zij daadwerkelijk bijdragen aan het welzijn van de patiënt, en ook nog uiteindelijk economisch voordeel kunnen bieden, gaat de ontwikkeling die zich nu al vele decennia geleden in beweging heeft gezet (en niet tot stilstand is gekomen) een goede richting uit. De toegevoegde waarde van geneesmiddel-toedieningsvormen en -systemen kan echter nog veel meer uitgediept worden. Een voorwaarde hierbij is dat de farmaceutische industrie meer open gaat staan voor de ondersteunende rol van toedieningsvormen in de therapie.

Er staan ons een nieuwe groep van farmaca te wachten, stoffen die voortkomen uit de zoektocht naar de genetische achtergrond van ziektes. Deze stoffen zullen even moeilijk, zo niet nóg moeilijker te formuleren en af te leveren zijn als de vorige generatie van endogene en daarop lijkende verbindingen. Juist om deze groep farmaca zinvol toe te kunnen passen, en dus ook om de huidige speurtocht hiernaar zinvol te financieren, moeten de ontwikkelingen van nieuwere toedieningsvormen met kracht worden doorgezet. Uiteindelijk zullen hier vele patiënten baat bij hebben, ook als de therapie uiteindelijk toch wordt toegepast met meer 'klassieke' stoffen.

Literatuur

- Anoniem. Diet and Astma. JAMA 2000a; 284; 1235.
- Anoniem. Marketletter 2000b okt 16: 17.
- Anoniem. Inhaled insulin cancer risk rejected. SCRIP 2001; 2611: 21.
- Asbill CS, Michniak BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. PSTT 2000; 3: 36-41.
- Ashurst I, Malton A, Prime D, Sumbly B. Latest advances in the development of dry powder inhalers. PSTT 2000; 3: 246-256.
- Barendregt JJ, Bonneux L, Maas PJ van der. The health care costs of smoking. N Engl J Med 1997; 337: 1052-1057.
- Barrat GM. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. PSTT 2000; 3: 163-171.
- Basit AW. Oral colon-specific drug delivery using amylose-based film coatings. Pharm Technol Europe 2000; 12: 30-36.
- Beaumont M, Tjihuis MAR. De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij astma en COPD vergeleken met andere groepen in Nederland. Bilthoven: RIVM rapport 260853 001, 2000.
- Berg Jeths A van den, Wolff I. Toekomstige farmacotherapie bij osteoporose: gevolgen voor gezondheid en zorg. In: Timmerman H, Berg Jeths A van den (eindred.). Geneesmiddelen nu en in de toekomst. Achtergrondstudie bij de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
- Bistervels JHGM. De behandeling van glaucoom. Pharm Weekbl 2001; 136, 305-309.
- Bommer R. Advances in nasal drug delivery technology. Pharm Technol Europe 1999; 11: 26-33.
- Bonney RC. Diabetes Monitoring and Devices. Richmond, PJB Publications 1998.
- Bouvy ML, Vellasamy-Posthumus H, Sterk CC. Glaucoommedicatie in 1998 en 1999. Veranderingen in het gebruik van geneesmiddelen. Pharm Weekbl 2001; 136: 311-315.
- Bowtle W. Lipid formulations for oral drug delivery. Pharm Technol Europe 2000; 12: 20-30.
- Bruin KM de. Osteoporose in Nederland. Ontwikkelingen in de kennis van de epidemiologie en etiologie en mogelijkheden voor preventie. Bilthoven: RIVM rapport 442003 005, 1995.
- Burkoth TL, Belhouse BJ, Hewson G, Longridge DJ, Muddle AG, Sarphie DF. Transdermal and transmucosal powdered drug delivery. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1999; 16: 331-384.
- Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Chest 2000; 117: 542-550.
- Crommelin DJA, Sindelar RD (eds) Pharmaceutical Biotechnology. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1997.
- CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Amstelveen: CVZ, 2000.
- Dellamary LA, Tarara TE, Smith DJ, Woelk CH, Adractas A, Costello ML, Gill H, Weers JG. Hollow porous particles in metered dose inhalers. Pharm Res 2000; 17: 168-174.
- Dielemans I. Revalentie en determinanten van glaucoom. Een epidemiologische benadering- het ERGO onderzoek. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1995.
- Dobetti L. Fast-melting tablets: developments and technologies. Pharm Technol Eur 2000; 12: 32-42.
- Dolovich M. New delivery systems and propellants. Can Respir J 1999; 6: 290-295.
- Donnell D. Development of a CFC-free glucocorticoid metered-dose aerosol system to optimize drug delivery to the lung. PSTT 2000; 3: 183-184.
- Emerson DL. Liposomal delivery of camptothecins. PSTT 2000; 3: 205-209.
- Evers P. Drug delivery comes of age. Pharm Technol Europe 1997; 9: 22 - 26.
- Feenstra TL, Rutten-van Molken MPMH, Jager JC. Guidelines and cost effectiveness for the longterm treatment of children with astma. Bilthoven: RIVM rapport 403505 002, 1999.
- Feenstra TL, Genugten MLL van, Hoogenveen RT, Wouters E, Rutten-van Molken MPMH. The impact of aging and smoking on the future burden of COPD: A model analysis in the Netherlands. Am J of Resp Critic Care; accepted for publication in 2001.
- Foldvari M. Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. PSTT 2000; 3: 417-425.
- Gasco MR. Solid lipid nanoparticles for drug delivery. Pharm Technol Europe 2001; 13: 32-42.
- Geijer RM, Thiadens HA, Smeele IJM, et al. NHG-standaard COPD en astma bij volwassenen: diagnostiek. Huisarts en Wetenschap 2000; 40: 416-429.
- Geneesmiddelenbulletin. Veel minder heupfracturen bij gebruik van heupbeschermers. Geneesmiddelenbulletin 2001; 35: 46.
- Gibson LE, Cook RE. A test for the concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Paediatrics 1959; 23: 545-549.
- Gonda I. The ascent of pulmonary drug delivery. J Pharm Sci 2000; 89: 940-945.

- Gregoriadis G (ed.). Liposome Technology 2nd edition. CRC Press 1992.
- Guy R. A sweeter life for diabetics? *Nat Med* 1995; 1: 1198-2001.
- Haller MF, Saltzman WM. Localized delivery of proteins in the brain: can transport be customized? *Pharm Res* 1998; 15: 377-385
- Hendrikse F. Gezichtsstoornissen. In: Maas IAM, Gijsen R., Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.): *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering.* Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 389-420.
- Houtzagers CMGJ, Visser APH, Berntzen PA, Veen, EA van der. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *Diabetic Medicine* 1988; 5: 135-138.
- <http://www.cb-gmeb.nl/nl/prodinfo/index.html>. d.d. 31-07-01
- http://www.msebv.nl/injexinf_n.htm. d.d. 31-07-01
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html> d.d. 31-07-01
- Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, Denny JP, Lima CL, Ashton P. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Inv Ophthalmol Vic Sci* 2000; 41: 3569 – 3575.
- Kanis JA. Textbook of osteoporosis. Oxford: Blackwell Science, 1996.
- Kermani F, Findlay, G. The application of novel drug delivery systems. Centre for Medicines Research International, 2000. Through: <http://www.cmr.org/pdfs/cmr.pdf>.
- Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature*: 1998; 392 (suppl): 5-10.
- Lembrechts J, Halteren AR van, Peters-Volleberg GWM. Medische beeldvorming en stralingstherapie: recente ontwikkelingen en toekomstverwachtingen geïllustreerd aan de hand van voorbeelden uit de kankerbestrijding. Bilthoven : RIVM rapport 605910 006, 2001.
- Locht C. Live bacterial vectors for intranasal delivery of protective antigens. *PSTT* 2000; 3: 121-128.
- Lopes P, Merkus HMWM, Nauman J, Bruschi F, Foidart JM, Calaf J. Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 906-912.
- Luessen HL, Verhoef JC, de Boer AG, Junginger HE et al. Multifunctional polymers for the peroral delivery of peptide drugs. In: Mathiowitz E, Chickering DE, Lehr CM (editors): *Bioadhesive Drug Delivery Systems*, New York: Marcel Dekker Inc. 1999: p. 299-339
- Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC. Bijlage 5: Overzicht van epidemiologische kentallen. In: Maas IAM, Gijsen R., Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.): *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997 I: De gezondheidstoestand: een actualisering.* Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: pp 852-854.
- Manekar NC, Gandhi SD, Joshi SB. Controlled drug delivery systems. *The eastern Pharmacist*: 1999; 1: 41-45.
- Megchelen P van. Doelwit: darmkanker. *Cicero*, 2000; 2: 4-7.
- Merkus FWHM, Verhoef JC, Marttin E, et al. Cyclodextrins in nasal drug delivery. *Adv Drug Del Rev* 1999; 36: 41-57.
- Merkus FWHM. Intranasale toediening van geneesmiddelen. *Pharm Weekbl* 2001; 136: 503-506.
- Naik A, Kalia Y, Guy R. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *PSTT* 2000; 3: 318-326.
- Newman, SP. Delivering drugs by inhalation. In: *Innovations in drug delivery: impact on pharmacotherapy.* Sam AP, Fokkens JG (eds). Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium, 1995: pp56-65.
- Okada H. Vaginal route of peptide and protein delivery. In: Lee VHL (ed): *Peptide and protein delivery.* New York: Marcel Dekker, 1991: pp 633-666.
- Partidos CD. Intranasal vaccines: forthcoming challenges. *PTSS* 2000; 3 : 273-281.
- Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled insulin. *Adv Drug Del Rev* 1999; 35 : 235-247.
- Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50: 27-46.
- Peters-Volleberg GWM, Hilbers-Modderman ESM, Berg Jeths A van den. Diabeteshulpmiddelen: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. Bilthoven: RIVM rapport 605910 002, 2000.
- Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.
- Pouton C. Drug delivery, ten years of progress. *Pharm Technol Europe* 2000; 12: 24.
- Regnier V, Morre N de, Jadoul A, Pr at V. Mechanisms of a phosphorothioate oligonucleotide delivery by skin electroporation. *Int J Pharm* 1999; 184: 147-156.
- Rijcken B, Postma DS. Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA). In: Maas IAM, Gijsen R., Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.): *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering.* Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 496-507.

- Robinson JR. Past, present, and projected milestones in parenteral medication. In: Sam AP, Fokkens, JG (eds). *Innovations in drug delivery: impact on pharmacotherapy* Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium, 1995: pp34-41.
- Rutten-van Mólken MPMH, Postma MJ, Joore MA, et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Resp Med* 1999; 93: 779-787.
- Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery- a review. *PSTT* 2000; 3: 138-145.
- Sayani AP, Chien YW. Systemic delivery of peptides and proteins across the basoptive mucosae. *Crit Rev Drug Carrier Syst* 1996; 13: 85-184.
- Skyler J, Cefalu WT, Kourides IA, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-335.
- Smedt SC de, Demeester J, Hennink WE. Cationic polymer based gene delivery systems. *Pharm Res* 2000; 17: 113-126.
- Smith IJ. Developments in inhalation technology. *Innov Pharm Tech*: 2000; 4: 118-123.
- Storm G, Crommelin DJA. Liposomes: quo vadis? *PSTT* 1998; 1: 19-31.
- Tabata Y. The importance of drug delivery in tissue engineering. *PSTT* 2000; 3: 80-89.
- Timmerman H, Berg Jeths A van den (eindred.). *Geneesmiddelen nu en in de toekomst. Achtergrondstudie bij de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
- Veer NE van 't, Lameijer W, Ley M de, Toben FMJ. Leren inhaleren: beter gebruik van poederinhalatoren door voorlichting en instructie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 216-220.
- Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *PSTT* 2000; 3: 359-364.
- Vivivalam VD, Illum L, Iqbal K. Starch capsules: an alternative system for oral drug delivery. *PSTT* 2000; 3: 64-69.
- Wassenaar C, Geertsma RE. *Tissue Engineered Medical Products (TEMPs): historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen*. Bilthoven: RIVM rapport 605910 004, 2000.
- Wijk, SD van, Roszek B, Kallewaard M. *Coronaire stents: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen*. Bilthoven: RIVM rapport 605910 007, in druk.
- Williams DE. Pharmaceutical packaging-Its expanding role as a drug delivery system. *Pharm Technol Europe*: 1997; 9: 44-46.

Bijlage I. Lijst van afkortingen

BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy
CARA	Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CF	Cystic Fibrosis
CFK	chloorfluorkoolwaterstoffen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DALY	disability adjusted life years
EUR	Erasmus Universiteit Rotterdam
GALT	gut associated lymphoid tissue
GRAS	generally regarded as safe
HFA	hydrofluoroalkaan-134a
iMTA	Instituut voor Medical Technology Assessment
MDI	metered dose inhaler
MPS	mononucleair fagocyten systeem
NALT	nasal associated lymphoid tissue
PEG	polyethyleenglycol
PLA	polymelkzuren
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR	relatief risico
SLN	solid lipid nanoparticles
VEGF	vascular endothelial growth factor

Bijlage II. Kosten van gezondheidszorg voor astma/COPD, en osteoporose en heupfracturen

Tabel 1: Kosten van gezondheidszorg voor astma- en COPD-patiënten in 1994 voor mannen en vrouwen naar zorgsector, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Alg. en Acad. ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	1,7	0,9	2,6
- verpleegdagen	142,7	97,5	240,2
- dagbehandeling	0,4	0,3	0,7
- polikliniek	70,1	58,4	128,5
Categoriale ziekenhuizen	30,1	31,0	61,1
Huisartsenzorg	16,9	12,5	29,4
Paramedische zorg	15,1	9,7	24,8
Kruiswerk ^a	16,4	5,7	22,1
Farmaceutische hulp	239,4	173,4	412,8
Medische hulpmiddelen	25,9	16,8	42,7
Verzorgingshuizen ^b	8,4	8,6	17,0
Verpleeghuizen	23,1	20,6	43,7
Totaal	590,2	435,4	1.025,6

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.

b) exclusief woonkosten.

Tabel 2: Kosten van gezondheidszorg voor osteoporose en heupfracturen in 1994 voor mannen en vrouwen naar zorgsector, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen		Vrouwen	
	Osteoporose	Heupfractuur	Osteoporose	Heupfractuur
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan				
- klinische verrichtingen	0,5	12,5	0,9	30,0
- verpleegdagen	7,2	72,2	19,6	204,0
- dagbehandeling	0,1	0,0	0,4	0,0
- polikliniek	0,5	3,9	4,8	12,2
Categoriale ziekenhuizen	0,0	0,3	0,3	0,7
Huisartsenzorg	0,6	1,6	2,2	4,8
Paramedische zorg	0,4	3,3	3,1	9,3
Extramurale farmaceutische hulp	1,9	0,0	8,7	0,4
Verzorgingshuizen ^a	0,0	16,9	16,9	114,4
Verpleeghuizen	0,0	43,6	0,0	239,6
Ambulancevervoer	0,0	2,5	0,0	5,8
Totaal	11,2	156,8	39,9	621,2

a) exclusief woonkosten.

De 'Kosten van ziekten studie' zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Verzendlijst

- 1 Directeur-Generaal RIVM
- 2 Directeur Volksgezondheid RIVM
- 3 Voorzitter van de Gezondheidsraad
- 4 Directeur-Generaal Volksgezondheid, VWS
- 5 Directeur-Generaal Zorg, VWS
- 6-8 Directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie, VWS
- 9-11 Directeur Curatieve Zorg, VWS
- 12 Drs. J.J. van Dijk, Gezondheidsbeleid, VWS
- 13 Hoofdinspecteur Farmacie en Medische Technologie, IGZ, VWS
- 14 Prof. Dr. D.D. Breimer, Universiteit Leiden
- 15 Prof. Dr. D.J.A. Crommelin, Universiteit Utrecht
- 16 Prof. Dr. Ir. W.E. Hennink, Universiteit Utrecht
- 17 Prof. Dr. G. Storm, Universiteit Utrecht
- 18 Prof. Dr. H.G.M. Leufkens, Universiteit Utrecht
- 19 Dr. R.M.C. Herings, PHARMO Instituut, Utrecht
- 20 Drs. J.F. Piepenbrink, College voor Zorgverzekeringen, Amstelveen
- 21 Directeur Sector III/IV, RIVM
- 22 Directeur Sector II, RIVM
- 23-27 Hoofd Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM
- 28-30 Hoofd Laboratorium voor Geneesmiddelenonderzoek, RIVM
- 31-39 Hoofd Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM
- 40 Hoofd Centrum voor Zorgonderzoek, RIVM
- 41 Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie Den Haag
- 42-44 Auteurs
- 45 SBD/Voorlichting & Public Relations
- 46 Bureau Rapportenregistratie
- 47 Bibliotheek RIVM
- 48-52 Bureau Rapportenbeheer
- 53-75 Reserve exemplaren