

Pharmaceutisch Weekblad

Vakblad voor apothekers
8 mei 2020
jaargang 155

19

CYCLOPS

COVID-19: medicijn per *inhaler*
mogelijk beter

Patiënten waarderen hulp van
apotheker bij minderen pijnstillers

Voorkom overrapportage van
antibiotica-allergieën

Soms andere dosis nodig
bij morbide obesitas



Nederlands Platform voor
Farmaceutisch Onderzoek

 **KNMP**

PW IS EEN UITGAVE VAN DE KNMP

Abonnementen + wijzigingen

Administratie KNMP, Postbus 30460,
2500 GL Den Haag, t. 070 373 71 41,
e-mail leden@knmp.nl

Kosten abonnementen niet-knmp-leden:
voor Nederland en België (excl. btw)
€ 251 per jaar, daarbuiten € 572
Opzeggingen vóór 1 november.
Losse nummers € 11 (excl. btw)

Advertenties

Monique Ruigrok, 070 373 74 07 | 06 532 294 12
m.ruigrok@knmp.nl
Kevin Aniba, 070 373 72 88 | 06 226 395 42
k.aniba@knmp.nl

Hoofdredacteur

Frans van den Houdt

Eindredacteur

Annemiek Veelenturf

Redactie

Edwin Bos, Cindy Reinders, Maarke Roelofs

Medewerkers

Linda de Graaf, Atty Hielema (GIC),
Dinemarie Kwekel

Ontwerp

Twiet Creative Marketing

Cartoon

Djanko

Opmaak en druk

Quantes Grafimedia



Redactieadres

Postbus 30460, 2500 GL Den Haag,
070 373 73 12, redactie@pw.nl, www.pw.nl

ISSN 0031-6911

PHWEAW 155(19) 1-40 (2020)

De redactie is onafhankelijk en werkt op basis van een redactiestatuut. Columns en opiniestukken geven niet noodzakelijkerwijs de mening weer van de redactie. Het KNMP-nieuwskatern valt onder de directe verantwoordelijkheid van de KNMP, de rubriek Herexamen onder de verantwoordelijkheid van de auteur.

INHOUD

UITGELICHT

COVID-19: medicijn per *inhaler*

In de strijd tegen COVID-19 verwachten onderzoekers in Groningen een veel groter effect van medicijnen wanneer ze met een speciale inhalator rechtstreeks in de longen worden gebracht.



16 Antibiotica-allergieën

Om te voorkomen dat eerstekeusantibiotica onnodig worden vermeden vanwege een gerapporteerde allergie is goede symptoomdocumentatie nodig.

19 FTO-MODULE MORBIDE OBESITAS

Voor farmaceutische zorg aan patiënten met morbide obesitas en mensen met een maagverkleining is nieuw FTO-materiaal ontwikkeld.

NEDERLANDS PLATFORM VOOR FARMACEUTISCH ONDERZOEK

21 MEDICATIE BIJ ZWANGERSCHAP EN LACTATIE

De observatieduur van pasgeborenen varieert – van 12 tot >48 uur – na blootstelling aan antidepressiva.

30 VERGELIJKING FACTOR FVIII-MEETMETHODES

Er is een goede associatie met grote spreiding tussen de factor VIII (FVIII)-activiteit gemeten met de *one-stage clotting assay* en de FVIII-plasmaconcentratie gemeten met LC-MS/MS.

REDACTIONEEL

door **Frans van den Houdt**
hoofdredacteur



OUT OF THE BOX

De publicaties over dit onderwerp knallen de grond uit. Beeldend taalgebruik van een onderzoeker die zich ook enigszins verbaast over de stortvloed aan studies naar de werking van chloroquine en hydroxychloroquine bij COVID-19-patiënten. Vrijwel dagelijks worden studieresultaten gepubliceerd die ook nog eens steeds iets anders beweren. Met de uitersten van “veilig” en “effectief” tot “levensgevaarlijk” en “dodelijk”, en alles daartussen. Dit prikkelt sommige wetenschappers de gebaande paden links te laten liggen en *out of the box* te treden.

Bijwerkingencentrum Lareb sloeg onlangs de spijker op z'n kop met de nuchtere analyse dat nog weinig bekend is over het veiligheidsprofiel van chloroquine en hydroxychloroquine (HCQ) bij de huidige off label-toepassing en dosering. Lareb riep daarom op potentieel ernstige bijwerkingen snel te melden. “Want alleen door het delen van kennis en informatie wordt het inzicht in veiligheid en risico's van deze middelen vergroot.”

HIJ IS ERVAN OVERTUIGD DAT DE DOOR HEM ONTWIKKELDE TOEDIENINGSVORM MET DE SPECIALE *INHALER* CYCLOPS HET VERSCHIL KAN MAKEN BIJ PATIËNTEN MET COVID-19

Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) waarschuwden vrijwel tegelijkertijd voor ernstige hartritmestoornissen als patiënten met COVID-19 genoemde middelen gebruiken, met name in een hoge dosering of in combinatie met andere medicijnen, zoals het antibioticum azitromycine. Een combinatie die ook wordt afgeraden door de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB).

De Groningse onderzoeker Paul Hagedoorn doet onderzoek naar de pulmonale toediening van chloroquine en hydroxychloroquine, kent alle negatieve bevindingen over beide middelen maar verzekert dat die voornamelijk geen invloed hebben op zijn werk. Hij is er namelijk van overtuigd dat juist de door hem en zijn collega's ontwikkelde toedieningsvorm met de speciale *inhaler* Cyclops het verschil kan maken bij patiënten met COVID-19, vanwege hogere effectiviteit en minder bijwerkingen. *Out of the box*-denken, kortom, kan zeer lonend zijn.

COVID-19: MEDICIJN PER INHALER MOGELIJK BETER

Auteur

Frans van den Houdt

In de strijd tegen COVID-19 werken onderzoekers aan de Rijksuniversiteit Groningen koortsachtig aan de pulmonale toepassing van chloroquine en hydroxychloroquine. Zij verwachten hierdoor een veel groter effect van de medicijnen omdat ze met een speciale inhalator rechtstreeks naar het doelgebied, de longen, worden gebracht. "Wij zijn kennelijk de enigen die *out of the box* denken."

IN SLECHTS IETS MEER DAN ÉÉN SECONDE

De werking van de Cyclops is als volgt: tijdens het inhaleren wordt het geneesmiddel als een geagglomereerd poeder getransporteerd naar de classifier 'op de begane grond' van het *device*, waarbij het geneesmiddel in circulatie wordt gebracht. Met behulp van gecontroleerde botsingskrachten worden de agglomeraten opgebroken in de primaire deeltjesgrootte. Dankzij het cycloonprincipe worden alleen de deeltjes in de gewenste deeltjesgrootte meegenomen naar de 'eerste verdieping' en vervolgens geïn haleerd. Dit alles vindt plaats in slechts iets meer dan één seconde.

Pulmonale toediening chloroquine en hydroxychloroquine tegen coronavirus

Uniek in de wereld is zeker de juiste term om zijn onderzoek te omschrijven, zegt de Groningse onderzoeker farmaceutische technologie Paul Hagedoorn, en het verbaast hem dat niet meer wetenschappers zich richten op de pulmonale toediening van chloroquine en hydroxychloroquine aan COVID-19-patiënten als alternatief voor de nu gebruikelijke orale behandeling. "We verwachten meer effect, want je brengt de medicijnen via de luchtwegen, de *port d'entree* voor het virus, rechtstreeks naar het doelgebied, de longen. Wij zijn kennelijk de enigen die *out of the box* denken."

Het kan Hagedoorn niet snel genoeg gaan, de verdere ontwikkeling, het op gezonde personen testen van de verdraagzaamheid en veiligheid, de grotere klinische studies en uiteindelijk de praktische toepassing bij coronapatiënten van deze pulmonale behandeling. Maar hij is er uiteraard ook van doordrongen dat de medisch ethische toetsingscommissie (METC) pas het groene licht geeft voor een fase I-studie als duidelijk is vastgesteld dat aan alle veiligheidseisen is voldaan en de middelen op verantwoorde wijze, zonder risico's kunnen worden toege diend. "De METC is gelukkig heel bereidwillig en geeft corona-gerela-

teerde onderzoeken nu prioriteit. Ze proberen alle benodigde protocollen zo snel mogelijk af te handelen.”

Razend tempo

De ontwikkeling van de in Groningen (een samenwerking van de RUG en het UMCG) bedachte behandeling voor coronapatiënten heeft zich de afgelopen weken in een razend tempo voltrokken. “Waar we normaal jaren over doen hebben we nu in twee maanden voor elkaar gekregen”, zegt Hagedoorn. “Van die snelheid zijn niet alleen farmaceutische bedrijven onder de indruk, maar wij zelf ook!” Wat uiteraard hielp was dat wordt gewerkt met twee bekende geneesmiddelen, chloroquine en hydroxychloroquine, die al lang als oraal product op de markt zijn, en dat in Groningen al veel ervaring was opgedaan met inhalatoren voor onder meer astma en COPD. “Dat komt nu perfect van pas.” Het was begin maart toen hoogleraar farmacie Erik Frijlink belde over artikelen die hij had gelezen over de positieve effecten op celniveau tegen COVID-19 van de

malariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine.

Een exacte verklaring hiervoor hadden wetenschappers nog niet. Een van de aannames was dat deze stoffen de toegang van het virus tot de cel blokkeren.

Frijlink stelde echter voor niet te wachten op de resultaten van nader onderzoek, maar onmiddellijk te gaan kijken hoe ze genoemde geneesmiddelen op de snelste en meest effectieve manier konden

HET LICHAAM WORDT MINDER BELAST, TERWIJL DE CONCENTRATIES IN DE LONGEN HOGER ZIJN

toedienen aan patiënten. Hagedoorn, die op de afdeling van Frijlink verantwoordelijk is voor het inhalatielaboratorium, werkte lange tijd samen met Anne de Boer aan de ontwikkeling van inhalatoren voor astma- en COPD-patiënten. Met z'n drieën ontwikkelden ze in het verleden ook de Twincer en de Cyclops, *inhalers* die worden gebruikt

voor de toediening van antibiotica, bij onder meer de behandeling van cystic fibrosis (taaislijmziekte). Door een lokale toediening wordt een hoge effectiviteit bereikt. Andere mogelijkheden zijn de pulmonale toediening bij de behandeling van tbc en levodopa bij de ziekte van Parkinson.

Minuscule deeltjes

“Het unieke van deze inhalator is dat hij hele hoge doseringen aankan”, stelt Hagedoorn. “Met de Cyclops kun je heel efficiënt een hoge dosis geneesmiddel in de vorm van minuscule deeltjes heel diep in de luchtwegen krijgen. Bovendien is de Cyclops *disposable*; hij is goedkoop, je gebruikt hem maar één keer en gooit hem dan weg, waardoor je niet bang hoeft te zijn voor herinfectie van de gebruiker.”

Direct na het telefoontje van Frijlink bestelde Hagedoorn de benodigde grondstoffen en concentreerde zich, met hulp van enkele collega's, volledig op het nieuwe project. Stap één was de chloroquine en hydroxychloroquine in de kleinst mogelijke deeltjes op te splitsen en zodanig te formuleren, dat ze geschikt werden voor de speciale inhalator. Daarnaast is de effectiviteit van het materiaal getest op gekweekte longcellen. “Zo kunnen we mogelijk ook de gewenste longconcentratie bepalen.”

De eerste uitkomsten lieten zien dat beide middelen effectief worden gedispergeerd vanuit de Cyclops en vergelijkbare resultaten geven. “Maar we zetten bij voorkeur in op hydroxychloroquine want dat is minder toxisch en aanzienlijk effectiever dan chloroquine.” Wat de onderzoekers sterk in hun overtuiging dat de *out of the box*-aanpak de juiste is, is de constatering dat de pulmonale toediening in een drie- tot zesmaal lagere dosis kan worden gebruikt dan bij orale



De Cyclops kan heel efficiënt een hoge dosis geneesmiddel in de vorm van minuscule deeltjes heel diep in de luchtwegen krijgen.

therapie. "Zeer wenselijk, gezien de mogelijke bijwerkingen."

Als de METC het groene licht geeft voor de fase I-studie, zullen in eerste instantie gezonde proefpersonen worden ingezet. "We beginnen met een heel lage dosis, daarna volgt een iets hogere dosis en dan een nog iets hogere. Die laatste dosis is overigens nog altijd een factor 10 lager dan bij orale toediening. Voor normaal gebruik denken we aan een inhalatiefrequentie van drie tot vier keer per dag, gedurende een periode van één tot twee weken."

WAAR WE NORMAAL JAREN OVER DOEN HEBBEN WE NU IN TWEE MAANDEN VOOR ELKAAR

Oraal (in de vorm van tabletten) krijgen patiënten vaak 200 tot 400 mg per dag, met de Groningse inhalator gaat het om drie- tot viermaal per dag zo'n 20 mg. "Doordat de patiënt maar een fractie geneesmiddel binnenkrijgt, wordt het lichaam veel minder belast, terwijl de concentraties in de longen waarschijnlijk veel hoger zijn."

Ondertussen wordt de longfunctie

gemeten van de proefpersonen en wordt bloed afgenomen en gecheckt. "Veiligheid en verdraagzaamheid staan steeds centraal", verklaart Hagedoorn. Naast de longfunctie wordt gekeken naar mogelijke bijwerkingen als hoestklachten en effecten op het hart (bijvoorbeeld hartritmestoornissen).

Juiste grondstoffen

Hagedoorn en zijn medeonderzoekers hopen te kunnen aantonen dat hun behandeling niet alleen geneest maar ook preventief werkt. "De aanname is dat, als je drie- tot viermaal per dag de hydroxychloroquine inhaleert, je beschermd bent tegen een infectie door het coronavirus, omdat je voldoende celblokkade opbouwt. Theoretisch gezien zou dat zo moeten werken. We denken kortom dat onze behandelingsmethode veel potentie heeft."

Het huidige onderzoek wordt door de Rijksuniversiteit Groningen en het UMCG uit eigen middelen betaald, verzekert Hagedoorn. Voor de latere klinische fase – de grootschalige toepassing – zijn veel omvangrijkere financiële middelen nodig.

Een ander punt van zorg is de beschikbaarheid van de juiste grondstoffen. "De Verenigde Staten

kopen alles op en de belangrijkste producenten in India en China zitten in een lockdown. Voor een fase I-studie hebben we gelukkig enkele kilo's van GMP-kwaliteit kunnen kopen in Taiwan. Maar bij een eventuele massale toepassing van de pulmonale methode zal straks veel en veel meer nodig zijn."

Minder zorgen maakt Hagedoorn zich om de productie van de Cyclops. Deze vindt plaats bij een bedrijf in Roden, een spin-off van de Groningse universiteit. "De productielijn is klaar, we zullen deze alleen flink moeten opschalen als de studies succesvol zijn afgerond en we goedkeuring hebben om de markt op te gaan." Wanneer dat laatste zal gebeuren vindt de onderzoeker moeilijk te voorspellen. "Het laat nog wel even op zich wachten."

Maar "snel schakelen" blijft hoe dan ook het devies in Groningen. De huidige pandemie duldt geen oponthoud. Om die reden maakt een volgens Hagedoorn "uitgekiend team van onderzoekers, ziekenhuisapothekers, longartsen en celbiologen" al wekenlang overuren. "We hebben allemaal het gevoel iets bijzonders aan het doen te zijn. Dat zorgt voor een enorme positieve *vibe*."

En ook al is er straks een vaccin tegen COVID-19, geneesmiddelen blijven essentieel. Hagedoorn: "Een vaccin zal nooit 100% dekkend zijn, je zult dus ook altijd medicatie moeten hebben. Dat wij daarin leidend zijn, wordt door iedereen hier als zeer positief ervaren." ■



De aansluiting van de Cyclops op de laserdiffractie-apparatuur, waarbij de onderzoekers een *flow* kunnen simuleren (patiënt) en de aerosol (droogpoeder) door een laserstraal wordt geleid. Hiermee bepalen zij de deeltjesgrootteverdeling vanuit de Cyclops en de wenselijke fractie aan fijne deeltjes.