

## Afgifte inhalatiemedicamenten verschilt per voorzetkamer

# VOORZETKAMER NOOIT ZOMAAR INWISSELEN VOOR EEN ANDERE

Voorzetkamers zijn niet één op één uitwisselbaar, gezien de potentiële verschillen in de hoeveelheid en de kenmerken (met name de *fine particle mass*) van het inhalatiemedicament dat ter beschikking komt aan de patiënt. Bij de keuze van een voorzetkamer moet rekening worden gehouden met factoren die van belang kunnen zijn voor de therapietrouw en daarmee de effectiviteit van de behandeling. Een update van de meest recente bevindingen.

Auteurs

**P.N.R. Dekhuijzen** en  
**P. Hagedoorn**

*Uitleg per  
specifieke  
voorzetkamer  
is van groot  
belang*

Dosisaërosolen (pMDIs) worden in Nederland bijna altijd voorgeschreven in combinatie met een voorzetkamer. Hiermee wordt de coördinatie tussen afvuren van de pMDI en het inhaleren van het medicament vergemakkelijkt. Tevens reduceert het gebruik van een voorzetkamer de keeldepositie, waardoor minder lokale bijwerkingen door met name inhalatiecorticosteroiden (ICS) optreden. De voorschrijver kan kiezen uit een assortiment van voorzetkamers die reeds langer op de markt zijn en voorzetkamers die recent beschikbaar zijn gekomen.

In een eerder artikel in het *Pharmaceutisch Weekblad* beschreven wij de overeenkomsten en verschillen tussen de zes meest voorgeschreven voorzetkamers in Nederland [1]. Regelmatig wordt gewisseld van voorzetkamer, mogelijk om financiële overwegingen. Hierbij gaan patiënten, voorschrijvers en apothekers er vanuit dat sprake is van een één op één gelijke werk-

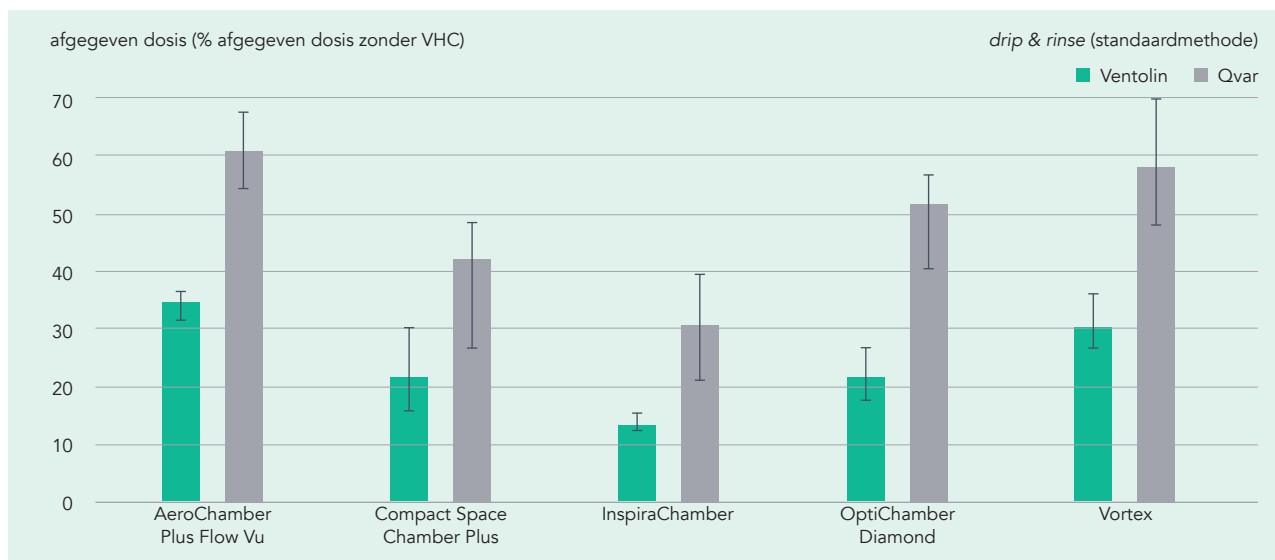
zaamheid van het betreffende medicament met elke voorzetkamer, en dat alle voorzetkamers op dezelfde wijze gebruikt en onderhouden moeten worden. Dat blijkt vaak niet het geval te zijn. Sinds de publicatie van eerder genoemd artikel zijn interessante data verschenen die belangrijke verschillen tussen de diverse voorzetkamers aantonen [2]. In dit artikel beschrijven wij de huidige kennis vanuit vier voor de voorschrijver en de patiënt praktische vragen:

- Komt uit elke voorzetkamer dezelfde hoeveelheid medicament met dezelfde deeltjesgrootteverdeling ter beschikking aan de patiënt?
- Is het onderhoud voor alle voorzetkamers hetzelfde?
- Kan elke dosisaërosol met elke voorzetkamer worden gebruikt?
- Zijn er verschillen in klinische uitkomst als er gewisseld wordt tussen voorzetkamers?

### Laboratoriumsetting

- **Komt uit elke voorzetkamer dezelfde hoeveelheid medicament met dezelfde deeltjesgrootteverdeling ter beschikking aan de patiënt?**

Het korte antwoord is: nee. En het antwoord op de vraag of een gegeven voorzetkamer identiek presteert met betrekking tot de afgifte van verschillende inhalatiemedicamenten is ook nee [2,3]. Deze antwoorden zijn gebaseerd op diverse vergelijkende *in vitro*-studies. In een laboratoriumsetting wordt de output van een gegeven dosisaërosol via een gegeven voorzetkamer onderzocht. Gemeten worden de afgifte en de deeltjesgrootteverdeling van het medicament via de voorzetkamer. Belangrijk is de *fine particle mass* (FPM), dat wil zeggen de hoeveelheid medicament met druppeltjes met een aerodynamische diameter van 5 micrometer of kleiner. Dit representeert de hoeveelheid medicament die *in vivo* de lagere luchtwegen kan bereiken.



Afgegeven doses van salbutamol (Ventolin 100 µg/dosis nominaal) en beclometason extrafijn (Qvar 100 µg/dosis nominaal) van verschillende anti-statische voorzetkamers (VHCs, *valved holding chambers*) na spoelen en aan de lucht laten drogen.

In het laboratorium kan de stroomsterkte (het debiet) door de voorzetkamer worden gevarieerd. Zo kan de inspiratoire stroomsterkte die patiënten door een inhalator (al dan niet in combinatie met een voorzetkamer) kunnen genereren, worden nagebootst. Daarnaast kan de invloed van antistaticiteit van de voorzetkamer en van relevante omgevingsfactoren zoals temperatuur en vochtigheid worden onderzocht en vergeleken. Andere relevante praktische omstandigheden kunnen ook worden nagebootst, zoals de effecten van schudden van de pMDI, de wachttijd na schudden, en de wachttijd na afvuren.

Recent publiceerden Paul Hagedoorn en collegae uit Groningen een studie naar de dosisafgifte en mate van antistaticiteit van verschillende anti-statische voorzetkamers [2] (zie figuur). De AeroChamber Plus Flow Vu en de Vortex geven een tot tweemaal zo hoge dosis af. De OptiChamber is wel antistatisch, maar geeft om andere redenen (samenhangend met vorm en grootte) een lagere dosis af dan de Aerochamber Plus Flow Vu en de Vortex.

## Schoonmaak en onderhoud

### • Is het onderhoud voor alle voorzetkamers hetzelfde?

Het eenvoudige antwoord op deze vraag is: nee. De voorschriften voor schoonmaak en onderhoud verschillen per voorzetkamer, en de patiënt dient dus instructies te krijgen over hoe (en waarom!) de betreffende voorzetkamer moet worden schoongemaakt (zie tabel 1 op pw.nl). Het algemene advies is om de voorzetkamer in een sopje te doen, zonder een borstel te gebruiken, zonder na te spoelen, en vervolgens aan de lucht te laten drogen. Zoals in tabel 1

op pw.nl is te zien mogen sommige voorzetkamers wel worden afgespoeld met schoon water, dit heeft te maken met het antistatische karakter van de voorzetkamer.

Verwarring kan ontstaan over het schoonmaken in een vaatwasmachine. De AeroChamber mag volgens de bijsluiter in de vaatwasser ([www.mijnaerochamber.nl](http://www.mijnaerochamber.nl)), maar de OptiChamber niet volgens de fabrikant. De InspiraChamber is geschikt voor de vaatwasser, maar de fabrikant adviseert echter deze met een sopje te reinigen en daarna aan de lucht te laten drogen ([www.mijnvoorzetkamer.nl](http://www.mijnvoorzetkamer.nl)). Voor het schoonmaken van de SpaceChamber en van de Vortex worden drie verschillende methoden beschreven, namelijk handmatig reinigen, gebruik van de vaatwasser, en uitkoken ([www.mijnspacechamber.nl](http://www.mijnspacechamber.nl), [www.mijnvortex.nl](http://www.mijnvortex.nl)). Voor de Volumatic wordt handmatig schoonmaken geadviseerd met afwasmiddel, zonder na te spoelen. Deze voorzetkamer dient niet in de vaatwasser te worden schoongemaakt ([www.inhalatorgebruik.nl](http://www.inhalatorgebruik.nl)).

Bovenstaande maakt duidelijk dat verwarring bij wisselen van voorzetkamer denkbaar is en dat uitleg per specifieke voorzetkamer dus van groot belang is. Het algemene eenduidige advies is om de voorzetkamers niet in de vaatwasser schoon te maken omdat er een voorzetkamergebonden methode moet worden gehanteerd.

## Pluimsnelheid

### • Kan elke dosisaërosol met elke voorzetkamer worden gebruikt?

Het antwoord op deze vraag is ietwat complex. Technisch gezien kan praktisch elke dosisaërosol op praktisch elke

	Aero-Chamber	Inspira-Chamber	Opti-Chamber	Space-Chamber Plus	Volumatic	Vortex
<b>dosisaërosol:</b>						
Alvesco (ciclesonide) AstraZeneca	X					
Airflusal (salmeterol/fluticason) Sandoz	X				X	
Bevespi (glycopyrronium/formoterol) AstraZeneca	X					
Combivent (salbutamol/ipratropium) Boehringer Ingelheim					X	
Flixotide (fluticason) GSK	X				X	
Fluticason generiek (diverse)	X				X	
Fluticason/salmeterol generiek	X				X	
Flutiform (fluticason/formoterol) Mundipharma	X					
Foster (beclometason/formoterol) Chiesi	X					
Ipratropium generiek	X					
Qvar (beclometason) Teva	X					
Salbutamol generiek (diverse)	X					X
Seretide (salmeterol/fluticason) GSK	X				X	
Serevent (salmeterol) GSK					X	
Symbicort (budesonide/formoterol) AstraZeneca	X					
Trimbow (beclometason/formoterol/-glycopyrronium) Chiesi	X					
Ventolin (salbutamol) GSK					X	

Registratie pMDI <2009: Airomir (salbutamol), Atimos (formoterol), Atrovent (ipratropium), Beclometason generiek, Berodual (fenoterol/ipratropium), Budesonide generiek. Advies CBG bij switch naar generieke dosisaërosol in SmPC: patiënten moeten hetzelfde merk voorzetkamer blijven gebruiken, omdat het wisselen van voorzetkamers kan resulteren in veranderingen in de dosis die in de longen wordt afgeleverd.

Tabel 2. Overzicht van geregistreerde combinaties van voorzetkamers met medicamenten in Nederland.

voorzetkamer worden aangesloten. Dat kan het aanlokkelijk maken om het dan ook te doen, op voorwaarde dat deze wel goed aansluit. Echter, vaak zal niet bekend zijn hoeveel medicament en met name FPM er uit de voorzetkamer beschikbaar komt voor de patiënt. Dat is belangrijk omdat de pluimsnelheid per pMDI verschillend kan zijn waardoor de ene voorzetkamer beter aansluit bij de betreffende pluimsnelheid dan de andere.

Deze verschillende condities kunnen worden gecontroleerd door de *in vitro*-data van het voorgeschreven medicament samen met de 'nieuwe' voorzetkamer te bestuderen, en vooral te handelen conform de aanbeveling in de SmPC van de betreffende dosisaërosol (zie tabel 2). Als de afgifte van een bepaald medicament via een bepaalde

voorzetkamer niet bekend is, is het verstandig om de fabrikant van de betreffende voorzetkamer hiernaar te vragen.

## Klinische respons

### • Zijn er verschillen in klinische uitkomst als wordt gewicht naar een andere voorzetkamer?

Het eenvoudige antwoord is: dit is onbekend. Er zijn geen studies die op een methodologisch verantwoorde wijze hebben onderzocht of verschillen in toegediende dosis van onderhoudsbehandeling met ICS en luchtwegverwijders gevolgen hebben voor de klinische uitkomst. Dat is voor ICS sowieso al moeilijk vast te stellen omdat de dosis/respons-curve in geval van astma en zeker bij COPD

niet eenvoudig te bepalen is, onder meer vanwege het ontbreken van een acute respons.

In geval van luchtwegverwijders ligt dit iets anders. Vaak bevinden patiënten zich qua reactie op een geïnhalerde luchtwegverwijder (dat wil zeggen verandering in expiratoire éénsecondewaarde [FEV1]) ergens op het horizontale deel van de dosis/respons-curve. Dat betekent dat ten opzichte van de longdosis via de oorspronkelijke voorzetkamer, een afname met bijvoorbeeld 30% of zelfs meer niet direct voelbaar of meetbaar is. En mochten patiënten al een afname in respons voelen, dan schrijven zij dit vaak toe aan de natuurlijke fluctuaties van het luchtwegkaliber in het kader van hun astma of COPD.

## KOPPEL EEN DOSISAEROSOL AAN EEN VOORZETKAMER DIE IN SMPC WORDT GENOEMD

Een punt van aandacht betreft het gebruik van een voorzetkamer bij het testen op reversibiliteit na inhalatie van een luchtwegverwijder. Vaak worden bepaalde criteria gehanteerd voor de verandering in FEV1 om te spreken van reversibiliteit (en door sommigen vervolgens geassocieerd met astma). Deze respons kan anders zijn als er een voorzetkamer wordt gebruikt waaruit veel minder (of juist veel meer) medicament ter beschikking komt aan de patiënt. Deze waarden kunnen dan niet één op één vergeleken worden met de uitkomsten van testen die eerder zijn uitgevoerd met een andere voorzetkamer.

### Patiënt informeren

Op basis van eerdere en recente data zijn de eerder beschreven aanbevelingen onverminderd van kracht. Artsen, apothekers en verpleegkundigen dienen zich te realiseren dat voorzetkamers niet één op één uitwisselbaar zijn gezien de potentiële verschillen in de hoeveelheid en de kenmerken (met name FPM) van het inhalatiemedicament dat ter beschikking komt aan de patiënt. Zijn vergelijkende *in vitro* of *in vivo*-data van een specifieke combinatie van de dosis-aërosol en voorzetkamer niet equivalent, of (nog) niet beschikbaar, dan zou de bestaande voorzetkamer niet ingewisseld moeten worden voor een andere voorzetkamer.

Het algemene praktisch advies is dan te handelen conform de aanbeveling in de SmPC van de voorgeschreven dosis-aërosol. Dat is des te meer van belang omdat in de nieuwe concept richtlijn *Orally Inhaled Products* (OIP) van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) wordt aanbevolen om voor zowel de *in vitro*-equivalentiestudies als voor de PK-studies specifiek aanvullend aandacht te besteden aan de *requirements on data with spacers* [5].

Lavorini et al. benadrukken daarom om de koppeling van een dosis-aërosol tezamen met een voorzetkamer te beschouwen als één uniek toedieningssysteem.

Bij de keuze van een voorzetkamer moet ook rekening worden gehouden met andere factoren die van belang kunnen zijn voor de therapietrouw en daarmee de effectiviteit van de behandeling. Hierbij valt te denken aan de leeftijd van de persoon en inademingskracht. Uitvoeringen van voorzetkamers met masker en/of kleinere volume van de kamer en met een lagere weerstand van het ventiel zijn dan meer geschikt. Het soort ventiel en waarschuwingsfluit zijn behulpzaam voor het aanleren van de juiste techniek.

Het gebruiksgemak wordt ook bepaald door de eisen aan onderhoud en reiniging. Door de antistatische eigenschappen van de AeroChamber Plus Flow Vu, de Vortex en de OptiChamber kunnen deze op veel verschillende manieren worden gereinigd.

Indien sprake is van *in vitro*-equivalentie moet worden gecontroleerd of de patiënt met dezelfde ademmanoeuvre en met hetzelfde gemak de nieuwe voorzetkamer kan gebruiken. Anders is het wederom onverstandig te wisselen van voorzetkamer.

In geval van het gebruik van een voorzetkamer in het kader van het testen van reversibiliteit dient men voorzichtig te zijn met het vergelijken van de uitkomsten met een andere voorzetkamer dan eerder altijd werd gebruikt. Daarnaast moet de patiënt instructies krijgen over hoe de voorzetkamer moet worden schoongemaakt, omdat dit per voorzetkamer kan verschillen. Deze instructies zijn door de Long Alliantie Nederland (LAN) overzichtelijk weergegeven op [www.inhalatorgebruik.nl](http://www.inhalatorgebruik.nl). Tevens is het van belang dat de patiënt bij iedere uitgifte opnieuw inhalatie-instructies krijgt.

Ten slotte dient de patiënt uiteraard altijd informatie te krijgen over de keuze om in zijn situatie over te gaan tot het voorschrijven van een andere voorzetkamer dan voorheen. ■

Prof. dr. P.N.R. (Richard) Dekhuijzen is hoogleraar Longziekten aan het Radboud universitair medisch centrum. Belangenverstrengeling: hij heeft in de laatste drie jaar gelden ontvangen in verband met onderzoek, lezingen en/of adviezen van AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Focus Care, Glenmark, GSK en Spruyt-Hillen. Dr. P. (Paul) Hagedoorn is hoofdonderzoeker en hoofd inhalatie-laboratorium Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Belangenverstrengeling: hij heeft nascholing verzorgd op verzoek van AstraZeneca, Chiesi, GSK, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Teva, Sandoz, Mundipharma en Mylan, maar geen gelden ontvangen van farmaceuten voor lezingen of adviezen.

Zie voor de literatuurreferenties en tabel 1 met schoonmaak-instructies: [pw.nl](http://pw.nl).