

AEROSOLVORMING IN COMBINATIE MET BEADEMINGSSYSTEMEN

OPTIMALISATIE VAN HET MEDICATIE DEBIET

Auteur: T. Gengler

Datum: 24 Juni 2013

Basiseenheid: Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Rijksuniversiteit Groningen

Begeleiders: A.H. de Boer en P. Hagedoorn

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	3
Woordenlijst.....	4
Inleiding	5
Eisen aan aerosol bij beademing	6
Draag- en drijfgassen	6
Werkingsgebied	6
Medicatie geschikt voor verneveling.....	6
Liposomen.....	7
Gebruikte apparatuur.....	8
Vernevelaars categorieën	8
Vibrating mesh technologie	8
High-flow en Low-flow.....	9
Bevochtiging.....	9
Temperatuur effect.....	9
Positie van vernevelaar.....	10
Liposoom vorming.....	11
Uitdagingen voor kinderen.....	11
Werking in opstelling	12
Basale opbouw beademingsstelsel.....	12
Uitvoeringsvormen in het umcg.....	12
Testen van totale systeem	12
Verliezen door depositie	12
Verschillen tussen in vitro en in vivo	13
Discussie	14
Conclusie.....	16
Referenties	17
Dankwoord	19

SAMENVATTING

Vanuit de praktijk is gebleken dat het toepassen van medicatie door middel van verneveling in combinatie met een beademingssysteem niet in alle gevallen de gewenste resultaten geeft. Onduidelijkheid bestaat over de juiste manier van bediening, factoren die de aerosol vorming beïnvloeden en op welke manier deze situatie kan worden verbeterd. De scriptie gaat in op deze factoren vanuit de theorie uit de stromingsleer en wat bekend is uit de literatuur over aerosolvorming. De basale opstelling van beademingssystemen, verschillende technieken van verneveling en de risico's die samenhangen bij het gebruik van aerosolen worden genoemd. Verschillende onderzoeken met betrekking tot de klinische gegevens over stromingssnelheden, positie van de verneveling, temperatuur effecten en bevochtiging worden besproken. Daarbij zijn er verschillen tussen het testen in vitro, in vivo en met computer-aided simulaties. In de discussie wordt verder ingegaan op de mogelijkheden tot verhoging van het debiet en de mogelijkheden voor verder onderzoek. De conclusies kunnen een aanvulling zijn op het pakket van eisen dat opgesteld wordt voor de ontwikkeling van toekomstige systemen. De focus ligt hierbij vooral op de mechanische aspecten.

WOORDENLIJST

Laparoscopie	minimaal-invasieve inspectie van de buikholte
Pneumoperitoneum	aanwezigheid van lucht of gas in de buikholte
Cervicale wervels	nekwervels
Thoracale wervels	bovenste ruggenwervels
LFNC	low flow nasale canule
HFNC	high flow nasale canule
HHFNC	humidified high flow nasale canule
Polydisperse	verdeling van moleculaire species
Monodisperse	bevat 1 soort molecuul

INLEIDING

Na toediening van medicatie neemt de concentratie werkzame stof een systemische verdeling aan, die afhankelijk is van de eigenschappen van de stof en locatie in het lichaam. Distributie naar de weefsels vindt plaats na initiële opname van het bloed. Deze verdeling is in eerste instantie beperkt tot de extracellulaire ruimte en kan, mits aan specifieke cellulaire voorwaarden is voldaan, onder andere getransporteerd worden door eiwitten gelegen in het celmembraan of via diffusie opgenomen worden in de celruimte. ⁽¹¹⁾ Binding aan uitwendige celstructuren kan plaatsvinden, zodat de concentratie werkzame stof per weefsel verder kan verschillen en de uitscheiding wordt beperkt.

Naast de macromoleculaire eigenschappen van de toegediende medicatie en de interactie met weefsel en celstructuren is de methode van toediening van belang voor de locatieverdeling en snelheid van opname in het lichaam. Mogelijke vormen zijn onder andere maar niet uitsluitend: intraveneus, subcutaan, intramusculair, oraal, rectaal, pulmonaal, transdermaal, buccaal en sublinguaal.

Inhalatie doormiddel van aërosolen kan wenselijk zijn wanneer de werkzame stof de neusholte, de tracheabronchiaalboom of zelfs de bronchiolen en of alveoli moet beïnvloeden. Naast de lokale werking van de medicatie in de luchtwegen is deze methode ook toepasbaar als de werkzame stof niet wordt geadsorbeerd door het maag-darm kanaal of systemisch wordt afgebroken. Efficiëntie is een belangrijke parameter voor deze toedieningsvorm vanwege verliezen die optreden in de mond-keelholte. Het is bekend dat in het ongunstige geval in totaal 90 procent van de toegediende stof verdwijnt in de oesophagus, waarbij omhooggeduwde werkzame stof vanuit de trachea wordt ingeslikt, wat een lage toedieningsefficiëntie tot gevolg heeft. ⁽¹¹⁾

Eigenschappen van de aërosolen en de gebruikte apparatuur voor toediening beïnvloeden de dosis efficiëntie. Vanwege de lage systemische efficiëntie zijn deze factoren van groot belang voor het gebruik van medicatie door middel van inhalatie. Door het in kaart brengen van deze factoren kan er een onderbouwde keuze worden gemaakt tussen de huidige systemen en een leidraad zijn in de ontwikkeling van nieuwe systemen. Het verhogen van de efficiëntie betekent een verlaging van de zorgkosten door een afname in het gebruik van de in veel gevallen dure grondstoffen voor medicatie en levert een bijdrage in de kwaliteit van leven voor patiënten door het verminderen van eventuele bijwerkingen.

De scriptie heeft raakvlakken met een lopend onderzoek van de afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie van de Rijksuniversiteit Groningen naar de efficiëntie van beademingssystemen. De aanleiding voor dit onderzoek is gegeven door een vraagstelling over het gebruik van de Optiflow bevochtiging en Aeroneb vernevelaar in combinatie met beademingsapparatuur vanuit de praktijk in het Universiteit Medisch Centrum Groningen.

EISEN AAN AEROSOL BIJ BEADEMING

DRAAG- EN DRIJFGASSEN

De eigenschappen van de aerosol wordt beïnvloedt door de omgeving waarin het zich bevindt. Afhankelijk van de gebruikte systemen is de hoeveelheid draaggas een veelvoud van de hoeveelheid aerosolen. Voor een juiste beoordeling aan de eisen voor aerosolen is het dan ook van belang de omgevingsfactoren bij het gebruik van bevochtigde lucht mee te nemen. Vanzelfsprekend is het gebruik van toxische drijfgassen niet geschikt voor patiënten en moet bij langdurige toediening de fractie van ingeademde O_2 (FiO₂) als draaggas in balans zijn om zowel verstikking als zuurstofvergiftiging te voorkomen. Wettelijk is bepaald, dat chlorofluorocarbon (CFC) niet langer gebruikt mag worden als drijfgas vanwege schadelijke milieueffecten. Dit verbod heeft geleid tot een nieuwe generatie metered-dose inhalers (MDI) met waterstoffluoralkanen (HFAs) als drijfgas.

Een mengverhouding van helium en zuurstofgas (heliox) wordt gebruikt tijdens inhalatie vanwege de lagere dichtheid maar gelijkblijvende viscositeit ten opzichte van de lucht in de omringende kamer. (1) Een daaruit volgend lager Reynolds getal (Re) geeft een grotere voorkeur voor een laminair stromingsprofiel ten opzichte van een turbulente. Vaak worden lange slangen gebruikt voor inhalatie, dit moet vermeden worden vanwege het grootte effect dat de lengte van een buis heeft op de vorming van turbulente stroming. In het geval van vernauwde luchtwegen is er meestal sprake van stromingsprofielen in het overgangsgebied tussen laminaire en turbulente stroming. Turbulente stroming moet zoveel mogelijk vermeden worden vanwege de weerstand tegen de stroming en impactverliezen van de aerosolen. De efficiëntie wordt deels bepaald door de dichtheid (ρ) en viscositeit (η) van het gebruikte draaggas, de stromingssnelheid (v) en diameter (D). Daarbij hangt het af welke methode voor de vorming van aerosolen wordt gebruikt.

Figuur 1.1: Reynolds getal

$$Re = \frac{\rho v D}{\eta}$$

WERKINGSGBIED

De deeltjesgrootte van de aerosol is onder andere bepalend voor de diepte van de penetratie in het ademhalingskanaal en de effectiviteit van depositie. Met een doorsnede van meer dan 10 μ m slaan de deeltjes al neer in de mond- en keelholte. Met een diameter van rond de 5-7 μ m worden de tracheabronchiën bij lage snelheid wel bereikt en nog kleinere deeltjes (<3 μ m) gaan verder naar de bronchiolen en alveoli. Voor opname moeten deze wel groter zijn dan 1 μ m anders verlaten ze het lichaam met de uitademing.

MEDICATIE GESCHIKT VOOR VERNEVELING

Het aantal typen geneesmiddel geschikt voor verneveling is beperkt. Vooral bronchusverwijdende medicatie zoals: salbutamol, terbutaline of ipratropium en corticosteroiden zoals: fluticason en budesonide, acetylcysteine, dornase-a en mesna

zijn geschikt. ⁽¹³⁾ Verder onderzoek is nodig vanwege het gebrek aan klinische gegevens in de literatuur. Vooral de combinatie van inhalatievloeistof en vernevelapparatuur is onduidelijk. Aangezien er een waterige oplossing in de longen wordt gebracht is het van groot belang een strikte hygiëne toe te passen vanwege de kans op bacteriële contaminatie. Bij astma en COPD is de toediening van het geneesmiddel door middel van een MDI met inhalatiekamer veelal ook geschikt. Het voordeel voor verneveling ligt dan voornamelijk in het gebruik van hoge doseringen of indien het uitvoeren van een handeling door de patiënt (diep inademen) niet mogelijk of wenselijk is.

LIPOSOMEN

Drug-delivery met behulp van liposomen zorgt ervoor dat de fysisch-chemische en biologische eigenschappen zoals lading, diameter, membraan vloeibaarheid, ladingscapaciteit en oppervlakte structuur kunnen worden beïnvloed. Diverse medicatie is hierdoor geschikter te maken voor verneveling met liposomen. Voordelen ten opzichte van medicatie zonder gebruik van liposomen zijn onder andere: oplossing van op zichzelf onoplosbare medicatie, regulatie van afgifte, vermindering van lokale irritatie, faciliteren van gerichte therapie door middel van binding aan membraan gebonden eiwitten of antilichamen. ⁽³⁾ Discussie bestaat wel over de noodzakelijkheid van het gebruik van liposomen. Vaak is de medicatie van zichzelf al oplosbaar, valt de lokale irritatie mee en hoeft de afgifte niet noodzakelijk te worden gereguleerd. Het toepassen van verneveling is op zichzelf ook al een gerichte therapie, doordat vooral de neusholte bereikt wordt. Een kostenafweging kan dan aanleiding zijn om geen liposomen te gebruiken. Recent ontwikkelde computermodellen worden gebruikt voor de bepaling van het moment van openen van mechanosensitieve kanalen op atomaire schaal. ⁽¹⁴⁾

GEBRUIKTE APPARATUUR

VERNEVELAARS CATEGORIEËN

Mechanische vernevelaars worden tegenwoordig niet meer toegepast. De werking daarvan berust op het creëren van een overdruk door middel van handmatige pompen of springveren, in een afgesloten systeem dat een vloeistof bevat. Als de druk vervolgens snel afneemt (door het openen van een ventiel) naar atmosferische druk, ontstaat er verneveling.

Vibrating mesh technologie, jet nebulisatie en ultrasoon nebulisatie worden in de huidige praktijk allen toegepast. Vibrating mesh technologie gebruikt een membraan met daarin door een laser aangebrachte gaatjes van enkele micrometers in diameter. Door vibratie door middel van een piëzoelectrisch element wordt vloeistof door de gaatjes geleid en ontstaan de aerosolen. Jet nebulisatie maakt gebruik van two-fluid nozzles. Deze bestaan uit twee concentrische buisjes waarin perslucht de medicatie in oplossing meeneemt aan de uittrede opening door middel van impulsoverdracht. Door onder andere turbulentie wordt de straal opgebroken in druppels met een brede grootteverdeling, een baffle verhindert dat de grootste deeltjes doorgang kunnen vinden en zorgt ervoor dat deze weer terugvloeien naar het vloeistofreservoir. Ultrasoon nebulisatie werkt door middel van een piëzoelektrisch-element dat trillingen veroorzaakt. Doordat het in contact staat met een verwarmde vloeistof wordt aan het oppervlakte van deze vloeistof aerosolen gevormd.

VIBRATING MESH TECHNOLOGIE

Ten opzichte van de andere twee categorieën heeft de vrij recent ontwikkelde vibrating mesh technologie een aantal voordelen, die ook van belang zijn voor de mogelijkheden om de systemen in zijn geheel verder te verbeteren. Een voordeel ten opzichte van jet-flow is dat er minder schuinvorming optreedt, lagere stromingssnelheden kunnen worden gebruikt, en door aanpassen van de porie grootte kan de druppelgrootte verdeling worden aangepast. Een nadeel van de vibrating mesh is dat de verkleining van de druppelgrootte een limiet heeft. Uiteindelijk gaan de druppels teveel weerstand ondervinden.

*Afbeelding 1.1: Vibrating mesh (Aeroneb),
Afdeling Thorax Geneeskunde, UMCG
Groningen mei 2013*



HIGH-FLOW EN LOW-FLOW

High-flow beademing valt in het bereik met stroomsnelheden rond de 15-40 L/min en vanwege problemen met uitdroging van de mond-keelholte wordt hierbij meestal bevochtigde lucht gebruikt. Low-flow (met langzamere stroomsnelheden) wordt daarentegen vaak zonder bevochtigde lucht gebruikt, uitdroging is minder aan de orde en substantiële lagere kosten (geen bevestiging, mixer, stroomsnelheidsmeter, analyse, bevochtiger, verwarmd slangensysteem en canule) geven daarin de doorslag.

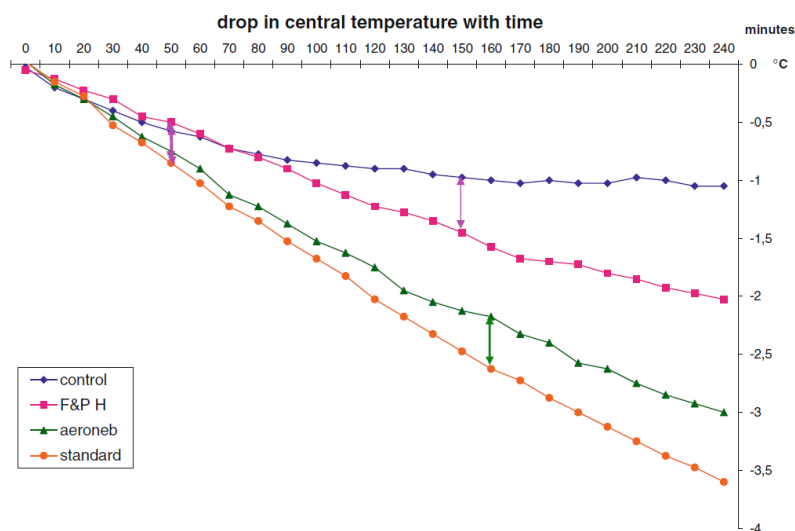
BEVOCHTING

Versil in patiënt ervaringen bestaan tussen de twee systemen, in een onderzoek met 20 patiënten met hypoxemic respiratory failure werd gevonden dat door de vervanging van een LFNC naar een HFNC met verwarmde bevochtigde lucht een verhoging van de gemiddelde waarde van de PaO₂ van 77 naar 127 mm Hg bereikt kan worden. De ademhalingsfrequentie neemt daarmee af van 28 naar 21 ademhalingen/min terwijl de PaCO₂ en de pH van het bloed daarmee gelijk blijven. Subjectieve evaluatie van comfort is in het voordeel van HFNC, waarbij opgemerkt moet worden dat patiënten die cervicale-thoracale discomfort ervaren gebaat waren bij een reductie van de totale stromingssnelheid. (12)

TEMPERATUUR EFFECT

Tijdens laparoscopie is het nodig een pneumoperitoneum te vormen in de buikholte. Om dit te bereiken wordt er koolstofdioxide gebruikt tijdens beademing. Voorkomen van hypothermie (<36 graden lichaamstemperatuur) is noodzakelijk. Analyse van het gebruik van verwarmde bevochtigde lucht (F&P H, Fisher and Paykel Humidified) in een varkensmodel laat zien dat, vooral in gebruik voor een langdurende periode, de afname van de lichaamstemperatuur significant kleiner is ten opzichte van systemen zonder verwarming (aeroneb) en zonder verwarming en bevochtiging (standard).(Figuur 1.2) Post-operatief betekent dit dat het lichaam zelf minder energie benodigd is voor homeostase en dat hierdoor de hersteltijd wordt bevorderd. (5)

Figuur 1.2: Afname van de temperatuur in de tijd.(Noll, E. et al. 2011)



POSITIE VAN VERNEVELAAR

Ten opzichte van een canule geeft een beademingsmasker een lager debiet. Standaardisatie van maskers en de verschillen in het gezichtsprofiel van de patiënten zorgt ervoor dat optimale afsluiting niet valt te garanderen.

Het veel gebruikte bronchusverwijdende geneesmiddel salbutamol is gebruikt als marker voor een onderzoek naar de meest geschikte positie van de vernevelaar. Drie posities werden daarbij bekeken: voor de bevochtiging, tussen de bevochtiging en het ontluichtingsventiel en geïntegreerd in het masker na het ontluichtingsventiel. Daarbij blijkt dat integratie in het beademingsmasker het meeste salbutamol aflevert. Mogelijk geldt dit ook voor andere geneesmiddelen en kunnen de huidige systemen hierop worden aangepast. Er zijn aanwijzingen dat de meest wenselijke positie van verneveling zo dicht mogelijk bij de mondkeelholten is. (10,2)

Aanzienlijke verliezen vinden plaats bij het gebruik van salbutamol aerosolen, gevonden ingeademde dosis getest in zowel in vitro als in vivo lopen uiteen afhankelijk van het geraadpleegde onderzoek, waarbij de meest efficiënte vibrating-mesh nebulizer in continue stromingsnelheid ($13,3\% \pm 4,6\%$, $p < 0,01$) debiet oplevert. Als het effect van pediatrische canules wordt meegenomen in het onderzoek, is het gevonden debiet 1,2% bij lage stromingsnelheid (5L/min). De grootte van de canule is daarbij positief gecorreleerd met de ingeademde dosis ($p < 0,01$). (8,1,7) Verhoging van de stromingsnelheid heeft een afname van het debiet tot gevolg, vanwege turbulentie is dit effect bij kleine canules nog sterker aanwezig. (Figuur 1.3)

Figuur 1.3: Massabalans van Vapotherm HHFNC, expired dose is niet weergegeven deze is verdampt in de omringende ruimte. (Perry S.A. et al. 2013)

Flow Rate	Total Inspired Dose (ID; mg)	% ID	Drug Remaining in Nebulizer (mg)	% Neb	Drug Remaining in Adaptor (mg)	% Adap	Nebulization Time (min)	Circuit Pressure (cm H ₂ O)
Adult cannula								
5 L/min	0.063±0.022	2.5	0.115±0.032	4.6	1.709±0.227	68.4	7.1	6.6
10 L/min	0.021±0.003	0.8	0.135±0.037	5.4	1.833±0.054	73.3	6.5	16.6
20 L/min	0.010±0.004	0.4	0.127±0.018	5.1	1.908±0.195	76.3	6.3	45.7
40 L/min	0.006±0.002	0.2	0.213±0.07	8.5	1.620±0.334	64.8	6.8	98.0
Pediatric cannula								
3 L/min	0.031±0.007	1.2	0.144±0.017	5.8	1.563±0.108	62.5	7.8	9.0
5 L/min	0.014±0.004	0.6	0.155±0.028	6.2	1.651±0.136	66.1	7.4	16.0
10 L/min	0.002±0.002	0.1	0.155±0.047	6.2	1.782±0.147	71.3	6.2	46.5
20 L/min	0.001±0.001	0.0	0.139±0.044	5.5	1.996±0.249	79.8	6.5	117*
Infant cannula								
3 L/min	0.016±0.008	0.6	0.152±0.028	6.1	1.591±0.114	63.6	6.9	80.0
5 L/min	0.015±0.001	0.6	0.244±0.04	9.8	1.560±0.147	62.4	11.2	117*
8 L/min	0.011±0.001	0.5	0.204±0.072	8.1	1.771±0.075	70.8	9.7	117*

%ID = total inspired dose as the percent of the original loaded dose, %Neb = percentage of albuterol remaining in the nebulizer at the end of the run, %Adap = percentage of albuterol remaining in the aerosol adaptor at the end of the run.

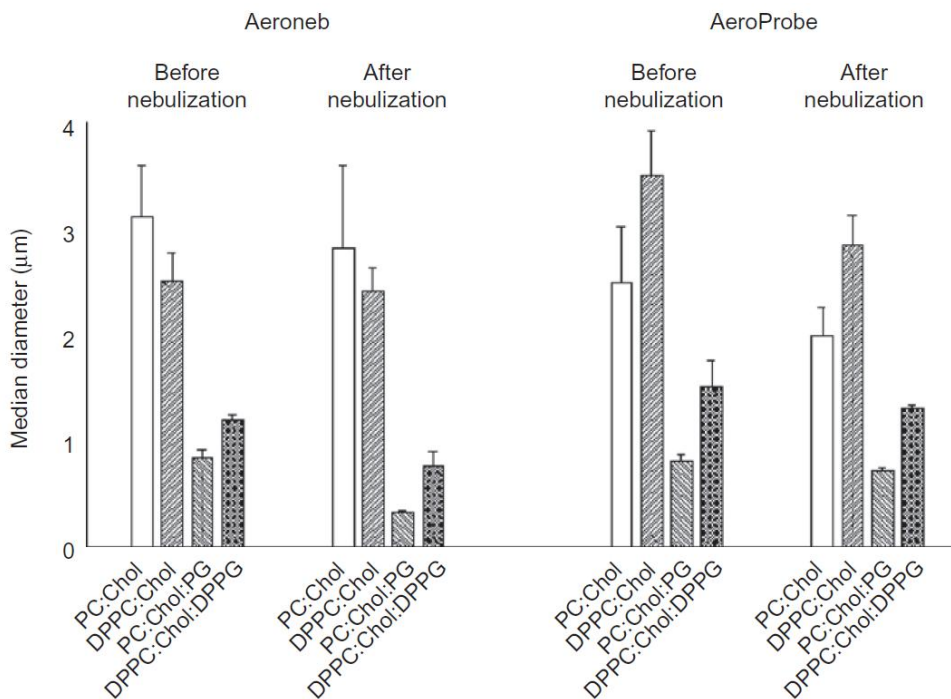
*The Korr spirometer only measured pressures up to 117 cm H₂O. Pressure in the system likely exceeded this value.

LIPOSOOM VORMING

Voor de ontwikkeling van vibrating mesh nebulizers werden jet-flow nebulizers gebruikt voor de verneveling van liposomen. De hoge shear stress die plaats vindt tijdens nebulisatie en de impact kracht van de aerosolen op de wand waar de stromingsrichting wordt veranderd veroorzaken het vroegtijdig vrijkomen van de inhoud van de liposomen.

Verneveling van de liposomen door middel van de Aeroneb en de AeroProbe levert geen significante verkleining op van de aerosolen bij gebruik van liposomen met een neutrale lading. Liposomen met een negatieve lading geven daarentegen wel een significante verkleining van de aerosolen na nebulisatie. (Figuur 1.4)

Figuur 1.4: Verandering in liposoom grootte, neutrale lading: phosphatidylcholine (PC) en cholesterol (Chol), 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) en Chol; negatieve lading: PC en Chol en phosphatidylglycerol (PG), DPPC en Chol en 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-[phospho-rac-(1-glycerol)] (DPPG) (Gaspar MM. et al. 2010)



UITDAGINGEN VOOR KINDEREN

Beademing bij kinderen komt veelvuldig voor en een groot deel van de literatuur is met betrekking tot perinatale en pediatrisch gebruik. Vanwege de canules die in dat geval nog kleiner zijn, geven de eerder genoemde effecten een nog lagere efficiëntie.

Problemen die te maken hebben met comfort bij adulte patiënten gelden in hogere mate bij het gebruik bij kinderen. Gezichtsmaskers kunnen als traumatisch worden ervaren, waardoor het gebruik van canules noodzakelijk wordt. Decoratie van gezichtsmaskers (bijvoorbeeld in de vorm van een olifantensnuit) wordt gebruikt om de dreiging te doen afnemen.

WERKING IN OPSTELLING

BASALE OPBOUW BEADEMINGSSYSTEEM

Het systeem is aangesloten op perslucht van een gestandaardiseerde hoeveelheid bar. De perslucht wordt over water geleid dat via een verwarmingselement wordt verwarmd. Dit wordt actieve bevochtiging genoemd. Na bevochtiging vervolgt de lucht zijn weg via eventueel verwarmde slangen langs de vernevelaar. Aerosolen uit de vernevelaar worden meegenomen in de luchtstroom en komen via een T-stuk in de canule of masker voor inademing. Het T-stuk is noodzakelijk voor de expiratie en bevat meestal een filter voor het afvangen van medicatie. De temperatuur, stromingssnelheid, expiratie tegendruk, luchtvochtigheid en medicatie dosis kunnen allen onafhankelijk van elkaar worden ingesteld door middel van een user interface.

UITVOERINGSVORMEN IN HET UMCG

Het umcg gebruikt 5 bar perslucht dat is aangesloten op de Optiflow humidifier. Voor toediening zijn er verschillende hulpstukken waaronder een canules en mondkappen. Voor verneveling wordt een Aeronex vibrating mesh gebruikt. Na aanwijzingen vanuit de afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie is de locatie van verneveling verplaatst vanuit de positie net achter de T-splitsing naar de huidige plaats vlak voor de T-splitsing, op deze manier worden de aerosolen beter meegenomen in de luchtstroom.

TESTEN VAN TOTALE SYSTEEM

De totale gebruikte opstelling is van groot belang voor de bepaling van de efficiëntie. Fabrikanten van beademingsapparatuur leveren vaak een specifiek onderdeel die in combinatie met andere onderdelen, van eventueel ook andere fabrikanten, kunnen worden gebruikt. Voor het verkrijgen van een CE-keurmerk en de daarbij horende noodzaak van kostbare klinische testen, afhankelijk in welke klasse het product valt, worden de claims met betrekking tot de werking in veel gevallen laag gehouden. Door de fabrikant wordt dan een lagere temperatuur en stromingssnelheden aanbevolen dan klinisch bruikbaar is. Als gevolg daarvan wordt het aan artsen en verpleegkundigen overgelaten om beslissingen te nemen die mogelijk nadelig zijn voor de efficiëntie of die het belang van patiënten door een afnemend comfort schade toe brengen.

Alle factoren zoals die zijn beschreven tezamen geven een grote spreiding in de efficiëntie tussen de gebruikte totale systemen. Uit de literatuur blijkt dat verschillende opstellingen een grote spreiding laten zien in de uiteindelijke toediening van aerosolen. Conventionele systemen laten een efficiëntie zien van minder dan 1-10% aerosolen die uiteindelijk het ventilatie systeem verlaten.

VERLIEZEN DOOR DEPOSITIE

Depositie van aerosolen in onderdelen van het ventilatie systeem wordt voornamelijk veroorzaakt door turbulentie die optreedt bij hoge debieten in smalle buizen (hoog Reynolds getal). Ook de overgang tussen onderdelen met verschillende diameter, vorm en inhoud geeft turbulentie. Stroomlijning van de individuele onderdelen en het gebruik

van wijdere slangen (met gladde binnenkant) kan de mate van turbulentie significant verminderen. Ingangseffecten tussen de onderdelen in het overgangsgebied tussen laminaire en turbulente stroming moeten hierbij in kaart worden gebracht.

Flauwe bochten kunnen worden gebruikt om de verstoring in het stromingspatroon te verminderen. Dit heeft echter wel gevolgen voor de afmetingen van het beademingssysteem. In het geval van de mond/keelholte is dit bovendien ook niet te voorkomen, tenzij invasieve methoden worden toegepast.

VERSCHILLEN TUSSEN IN VITRO EN IN VIVO

In vitro experimenten en computer-aided design met simulaties van de stromingsprofielen zijn bruikbaar voor het onderzoeken van het verminderen van de turbulentie en als gevolg daarvan de vermindering van depositie. Opgemerkt moet worden dat er verschillen met de in vivo situatie bestaan, die voor de evaluatie van de modellen moet worden meegenomen. (9) Studies die in vitro zijn uitgevoerd gebruiken vaak geen bevochtigde lucht en nemen de fractie uitgeademende lucht niet in beschouwing. Diermodellen hebben als nadeel dat er grote verschillen zijn met het menselijke respiratoire systeem, voor het onderzoek naar aerosolen zal dit dan ook niet geschikt zijn. In vivo hebben kleine verschillen tussen patiënten grote gevolgen voor de uitkomsten met betrekking tot longdepositie. Het is dan ook wenselijk dat zoveel mogelijk vanuit de theoretische principes van de stromingsleer en aerosoleigenschappen wordt gewerkt, klinische gegevens geven vaak een te grote spreiding in de populatie patiënten.

Simulaties met monodisperse deeltjes komen beter overeen met de experimentele data dan bij het gebruik van polydisperse deeltjes bij het voortgaand transport door het systeem. Dit is vanwege het gebruik van enkelvoudige diameter van de deeltjes in de simulaties om de complexiteit en de hoeveelheid benodigde rekentijd beheersbaar te houden. De gemiddelde aerodynamische polydisperse deeltjesgrootte in vitro neemt af doordat de grotere deeltjes een grotere kans hebben op depositie. Bij het gebruik van bochten in het ventilatiesysteem hebben zwaardere deeltjes daarnaast ook de neiging om wat langer rechtdoor te gaan waardoor impactie op de wand plaats vindt.

DISCUSSIE

Ondanks dat de Optiflow canule niet is ontworpen voor de toediening van aerosolen wordt deze wel op die manier gebruikt. Vooral bij hogere debieten is het de vraag of de efficiëntie niet zodanig afneemt, dat medicatie op deze manier voldoende effect heeft.

De vorming van mist geeft een visuele indicatie dat aerosolen zijn gevormd. Echter zijn de afmetingen van aerosolen dermate klein (enkele micrometers) dat deze met het blote oog niet te onderscheiden zijn. Het kan aan de orde zijn dat de aerosolen veel te groot zijn om een voldoende diepte in de luchtwegen te bereiken. De visuele indicatie is dan ook eerder een risico dan een hulpmiddel. Voor het meten van aerosolen is een laboratorium opstelling noodzakelijk. Dit ontbreekt meestal in de dagelijkse praktijk waarin efficiëntie en snelheid belangrijke factoren zijn. Na ingebruikname van de beademingsapparatuur kan er dan ook sprake van zijn dat consequent met een verkeerde druppelgrootteverdeling wordt gewerkt en er geen werkzame effecten meer mogen worden verwacht. Deze situatie leidt tot een afname in vertrouwen in de gebruikte systemen en kan zelfs tot het in zijn geheel stoppen met de apparatuur leiden. De potentiële voordelen van het gebruik van vernevelingapparatuur worden dan in een vroeg stadium afgebroken en het is dan ook van belang om duidelijke protocollen voor de apparatuur op te stellen. Lastig daarbij is dat het complete systeem vaak uit onderdelen van verschillende fabrikanten bestaat met elk een eigen gebruiksaanwijzing. Protocollen voor het gebruik van het totale systeem ontbreken dan, hierin is nog verbetering mogelijk. Beter begrip van de vorming van aerosolen door artsen en verpleegkundigen kan helpen deze situatie te verbeteren zodat protocollen beter kunnen worden nageleefd.

Het in kaart brengen van factoren die de efficiëntie van de huidige systemen beïnvloeden is van belang voor onderzoek naar farmaceutica, door de eigenschappen van de aerosolen tijdens de vorming te beïnvloeden kan mogelijk de diepte van doordringen in de luchtwegen worden verhoogd, zelfs bij het gebruik van de huidige systemen. Als dit niet het geval is kan daarnaast de huidige systemen worden verbeterd door een gerichte ontwerpdracht die rekening houdt met de beschreven factoren.

Alle huidige systemen worden geassocieerd met hoge verliezen in de systemen zelf en onvoldoende diepgang in de luchtwegen door de aerosolen zodat in sommige gevallen zelfs van geen enkel werkzaam effect sprake kan zijn.

Het voordeel voor het gebruik van bevochtigde lucht is vooral het verhogen van het comfort voor patiënten. Claims die gedaan worden in de literatuur over verhoging van het herstellend vermogen van de slijmlaag bij epitheelcellen zijn onvoldoende onderbouwd. Comfort verhoging is echter een belangrijke factor in het verhogen van de kwaliteit van leven bij patiënten die langdurig en of regelmatig van beademingsapparatuur gebruik maken.

Stroomlijning van afzonderlijke onderdelen is een veelbelovend methode waarvan de effecten betrekkelijk eenvoudig kunnen worden gemeten of weergegeven in een modelsituatie. (4) Testen van totale opstellingen is noodzakelijk, verschillende onderdelen worden door afzonderlijke partijen geleverd waardoor de verantwoording voor de totale efficiëntie niet door CE markeringen wordt gedekt.

Zoals beschreven in de literatuur zijn er aanwijzingen dat het zo dicht mogelijk vernevelen bij de mondkeelholten wenselijk is. Op die manier worden de verliezen van aerosolen en verandering van de deeltjesgrootte verdeling zoveel mogelijk beperkt. In de praktijk kan door middel van koppelstukken de verneveling op verschillende posities plaats vinden. De vernevelaars moeten daarbij vanwege het noodzakelijke contact van de vloeistof met het membraan horizontaal worden gebruikt, tenzij er een kunstmatige druk wordt uitgeoefend door middel van bijvoorbeeld zuigers.

CONCLUSIE

Lage debieten kenmerken het gebruik van vernevelde medicatie in combinatie met bevochtigde lucht. Om in de toekomst deze techniek te kunnen blijven gebruiken zijn er aanpassingen nodig in het huidige gebruik. Naast nieuwe inzichten in de vorming van aërosolen en de toepassing daarvan in de vorm van protocollen is er een verhoging van het debiet mogelijk bij de mechanische verbetering van de gebruikte apparatuur. Het verbeteren van de apparatuur heeft als voordeel boven het aanpassen van protocollen dat de foutenmarge aanzienlijk lager wordt en minder training nodig is aangezien de verbetering intrinsiek in het apparaat aanwezig is. Een pakket van eisen kan geformuleerd worden aan de hand van de besproken parameters, waarbij in een aantal gevallen verder onderzoek wel noodzakelijk is. Uit de literatuur lijkt naar voren te komen dat de locatie van verneveling zo dicht mogelijk bij de patiënt moet plaatsvinden, vanwege de veiligheid en comfort stelt dit eisen aan het ontwerp met betrekking tot de afmeting en gewicht. De kosten van het apparaat mogen niet te hoog zijn om bestaansrecht tussen de huidige systemen te hebben. Verhoging van het debiet is een eis met daarbij de wens om geen enkel verlies in het systeem te hebben. Het gebruik van lange nauwe slangen moet daarbij vermeden worden, het gebruik van flauwe bochten is een eis waarbij het zo klein mogelijk houden van het systeem een wens is. Meer onderzoek is nodig over het gebruik van simulatie modellen met een polydisperse deeltjesgrootte verdeling en de ingangseffecten, in het laminaire en turbulente overgangsgebied, die optreden tussen de verschillende onderdelen van een beademingssysteem. Het verhogen van het debiet biedt mogelijkheden voor toekomstige toepassing van beademingssystemen, mogelijk worden andere typen medicatie hierdoor ook geschikt voor verneveling. Het verhogen van de kwaliteit van leven van patiënten en de verlaging van de zorgkosten kan hiermee bereikt worden.

REFERENTIES

1. Ari A, Harwood R, Sheard M, Dailey P, Fink JB. In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(8):795-801.
2. Berlinski A, Willis JR. Albuterol delivery by 4 different nebulizers placed in 4 different positions in a pediatric ventilator in-vitro model. *Respir Care.* 2012.
3. Gaspar MM, Gobbo O, Ehrhardt C. Generation of liposome aerosols with the aereoneb pro and the AeroProbe nebulizers. *J Liposome Res.* 2010;20(1):55-61.
4. Longest PW, Golshahi L, Hindle M. Improving pharmaceutical aerosol delivery during noninvasive ventilation: Effects of streamlined components. *Ann Biomed Eng.* 2013;41(6):1217-1232.
5. Noll E, Schaeffer R, Joshi G, Diemunsch S, Koessler S, Diemunsch P. Heat loss during carbon dioxide insufflation: Comparison of a nebulization based humidification device with a humidification and heating system. *Surg Endosc.* 2012;26(12):3622-3625.
6. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care.* 2011;56(8):1151-1155.
7. Perry SA, Kesser KC, Geller DE, Selhorst DM, Rendle JK, Hertzog JH. Influences of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the vapotherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr Crit Care Med.* 2013.
8. Sidler-Moix AL, Dolci U, Berger-Gryllaki M, Pannatier A, Cotting J, Di Paolo ER. Albuterol delivery in an in vitro pediatric ventilator lung model: Comparison of jet, ultrasonic, and mesh nebulizers. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(2):e98-102.

9. Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, et al. Drug delivery systems: An updated review. *Int J Pharm Investig.* 2012;2(1):2-11.
10. White CC, Crotwell DN, Shen S, Salyer J, Yung D, Diblasi RM. Bronchodilator delivery during simulated pediatric noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2013.
11. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Atlas van de farmacologie. 5e druk 2004. ISBN 90 5574 472 7
12. Ward J. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care.* 2013 Jan;58(1):98-122. doi: 10.4187/respcare.01941.
13. Farmaceutisch kompas, <http://www.fk.cvz.nl/>, zoekwoorden: tractus respiratorius, geraadpleegd op: 18 juni 2013.
14. Louhivuori M, Risselada HJ, Giessen E, Marrink SJ. Release of content through mechano-sensitive gates in pressurized liposomes. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK, September 21, 2010.

DANKWOORD

Graag wil ik Anne de Boer en Paul Hagedoorn bedanken voor de verhelderende uitleg en motiverende gesprekken. Ondanks het voor mij nieuwe vakgebied heb ik mij zeer welkom gevoeld en deze scriptie als een aanvulling op het curriculum ervaren. De multidisciplinaire manier van aanpak van klinische problemen en de flexibiliteit van werken is bewonderenswaardig te noemen.