



Naald-vrije injecties

V. Bekkers¹, L. Bik², M.B.A. van Doorn³

Circa 24% van de volwassenen en 63% van de kinderen is bang voor naalden en een aanzienlijk deel zal een behandeling met naalden daarom vermijden. Voor deze groep zijn naaldvrije injecties een goed alternatief en worden reeds regelmatig toegepast in de praktijk. Voor een effectieve en veilige behandeling met naaldvrije injectoren is het van groot belang om zowel de juiste indicaties, technische achtergronden en klinische eindpunten van deze techniek te kennen. De geschiedenis en relevante aspecten van deze techniek voor de dermatoloog zullen in dit artikel puntsgewijs aan bod komen.

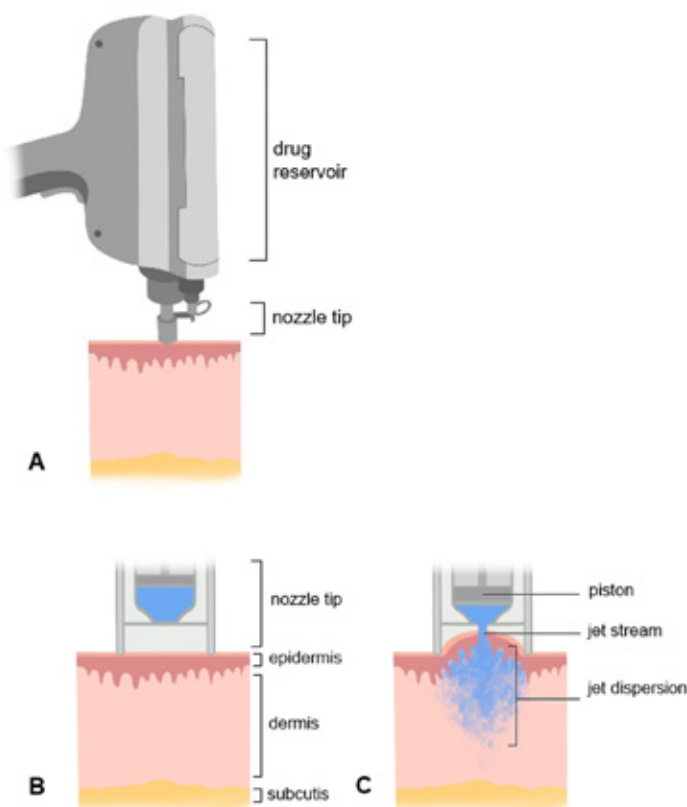
INTRODUCTIE

Naald-vrije jet injectoren (NVJI) zijn apparaten die op minimaal invasieve wijze geneesmiddelen kunnen toedienen in de huid, subcutis of spier. Doormiddel van een hogesnelheid vloeistofstroom ('jet stream') kan de huid worden gepenetreerd en het geneesmiddel op de gewenste diepte worden geïnjecteerd. In vergelijking met conventionele naaldinjecties bieden jet injectoren een aantal voordelen voor patiënten en hun behandelaars. De behandeling met jet injectoren zijn vaak minder pijnlijk, duren korter en zijn mogelijk effectiever

vanwege de beter gecontroleerde toediening van het geneesmiddel in de huid. Ook kunnen jet injectoren worden ingezet bij de behandeling van patiënten met een naaldenfobie en is er voor de behandelaar geen risico op prikaccidenten.

GESCHIEDENIS

Het concept van NVJI werd reeds aan het eind van de 19e eeuw ontwikkeld met de eerste publicatie die een mechanische jet injector ('aquapuncture') beschreef in 1866. [1] In 1936 werd het eerste patent op een jet injector verleend, en de eerste naaldvrije insuline zelf-injector werd geïntroduceerd in de jaren '40 van de vorige eeuw. Om snel grote populaties te kunnen vaccineren werden NVJI ontwikkeld waarmee meer dan 1000 patiënten per uur konden worden behandeld met hetzelfde mondstuk ('nozzle'). In 1985, was er echter een grote hepatitis B uitbraak als gevolg van kruisbesmetting van bloed en lichaamsvloeistoffen die ertoe leidde dat het gebruik van NVJI voor deze indicatie werd afgeraden door de World Health Organisation. Aanpassingen aan het ontwerp van de NVJI, zodat deze na de behandeling konden worden gesteriliseerd, leidde tot een sterk verminderd infectierisico. In jaren '90 werden NVJI met plastic mondstukken voor eenmalig gebruik ontwikkeld waardoor steriele behandeling mogelijk werd gemaakt.



Figuur 1. Schematische weergave van een elektronisch gecontroleerde pneumatische jet injectie in gezonde humane huid. A. Alvorens te injecteren, wordt het reservoir gevuld met de geneesmiddel bevattende injectievloeistof en wordt het handstuk met mondstuk loodrecht op de huid geplaatst. Het handstuk is via een flexibele buis verbonden met een druk generator (b.v. perslucht). B. Verticale doorsnede van het mondstuk met geselecteerd injectievolume in de cilinder voor de injectie. C. Door de grote versnelling van de zuiger wordt de vloeistof door de kleine opening in het mondstuk geperst, waardoor een hogesnelheid vloeistofstraal ontstaat. Deze penetreert vervolgens de epidermis en na deceleratie zal de vloeistof zich lateraal in de dermis verspreiden.

¹ Arts-onderzoeker, Erasmus MC, afdeling Dermatologie, Rotterdam

² Voormalig arts-onderzoeker, Erasmus MC, afdeling Dermatologie, Rotterdam

³ Dermatoloog – klinisch farmacoloog, Erasmus MC, afdeling Dermatologie, Rotterdam en Centre for Human Drug Research, Leiden

De laatste technische vernieuwing betreft de ontwikkeling van elektronische controleerbare NVJI, waarbij het injectie volume en de druk kunnen worden aangepast. [2]

WERKINGSMECHANISME

NVJI genereren een hogesnelheid vloeistofstraal die de epidermis penetreert en geneesmiddelen op gecontroleerde wijze in de dermis, subcutis of spierlaag kan injecteren. [3] Het apparaat bestaat uit drie hoofdcomponenten: 1. een geneesmiddel reservoir, 2. een mondstuk (opening met een diameter van 50-360 μm) 3. een drukbron om de hogesnelheid vloeistofstraal (120-200 m/s) te genereren d.m.v. een zuiger (figuur 1). De benodigde druk kan worden opgebouwd door het activeren van een samengedrukte veer of door gebruik te maken van een expanderend gas (b.v. CO_2 of N_2). Andere methoden om druk te genereren is het gebruik van Lorentz of Piezo-elektrische aandrijvers of lasers. [2,3]

Het NVJI-mechanisme is gebaseerd op het door erosie doorboren van de huid en diepe verticale penetratie in de dermis. Tijdens de initiële injectiefase wordt een piekdruk opgewekt die leidt tot een hogesnelheid vloeistofstraal die in staat is om de huid te doorboren en verder te penetreren. Gedurende de tweede injectiefase zal de snelheid van de vloeistofstraal afnemen voor een optimale laterale verspreiding en opname van het geneesmiddel in het weefsel.

Traditionele jet injectoren (b.v. Dermojet) produceren een vaste druk (en straaalsnelheid) die door een gespannen veer wordt gegenereerd. Bij moderne, elektronisch instelbare jet injectoren kan de straaalsnelheid worden geregeld door aanpassing van de druk, wat resulteert in verschillende dieptes en breedtes van de geneesmiddelverdeling in de huid. Vloeistoffen met een lage viscositeit (zoals een zoutoplossing) zullen zich beter lateraal verspreiden dan vloeistoffen met hoge viscositeit (zoals hyaluronzuur). Afhankelijk van het doelweefsel en de indicatie kunnen jet injector settings en geneesmiddel eigenschappen worden geselecteerd om het gewenste klinische effect te bereiken. [3]

KLINISCHE EINDPUNTEN

Net als bij gebruik van andere 'energy-based devices' zoals lasers is het van groot belang om een effectieve en veilige behandeling uit te voeren gebaseerd op (direct zichtbare) klinische eindpunten. Recent onderzoek met zowel veer-gedreven als elektrisch controleerbare pneumatisch injectoren laat zien dat een klinisch goed waarneembare papul in combinatie met een klein vloeistofresidu op de huid correleert met een succesvolle toediening van het geneesmiddel in de dermis, wat meestal het doelweefsel is voor dermatologische indicaties.

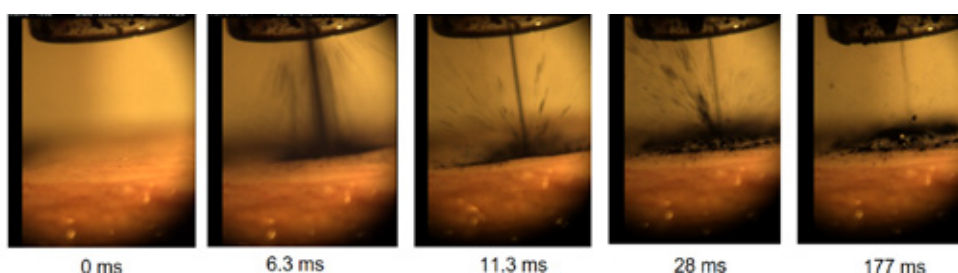
In de praktijk zal de druk (en hiermee de snelheid van de vloeistofstroom) stapsgewijs worden opgehoogd tot na de injectie een duidelijke papul zichtbaar is. Wanneer de druk te laag is zal na de injectie een relatief groot vloeistofresidu en slechts een kleine papul in de huid ontstaan. Wanneer de druk daarentegen te ver wordt opgehoogd zal eveneens een kleine papul ontstaan, maar in dit geval met een minimaal of afwezig vloeistofresidu waarbij een aanzienlijk deel van het geneesmiddel transdermaal is geïnjecteerd en hiermee subcutaan terecht is gekomen. [4] Dit kan leiden tot verminderde effectiviteit en mogelijk ook bijwerkingen (b.v. vetatrofie bij toediening van corticosteroiden). De benodigde druk kan per geneesmiddel (o.a. afhankelijk van de viscositeit) en anatomische lokalisatie sterk verschillen en kan dus door gebruik te maken van de genoemde klinische eindpunten empirisch worden bepaald.

KLINISCHE TOEPASSINGEN IN DE DERMATOLOGIE

NVJI kunnen worden toegepast voor dermatologische indicaties waarbij intralesionale therapie is aangewezen en conventionele naaldtherapie te pijnlijk dan wel ineffectief is gebleken of wanneer er sprake is van een naaldenofobie. Ook kunnen NVJI worden overwogen bij de behandeling van kinderen, waar angst voor naalden en injectiepijn de behandeling met conventionele naaldinjecties soms praktisch onmogelijk maakt. Een recente systematische review naar de effectiviteit en veiligheid van NVJI beschrijft onder andere de behandeling van verschillende soorten littekens (hypertrofische, atrofische en keloid), alopecia areata, hyperhidrosis, verrucae vulgares et plantares, non-melanoma huidkanker, lokale anaesthesie en cosmetische indicaties. De geneesmiddelen die hierbij werden toegepast waren respectievelijk, triamcinolon acetonide (TCA)/hexacetonide, botulinetoxine, bleomycine, 5-fluorouracil, lidocaïne en hyaluronzuur. Twee hoge kwaliteit studies toonde goede effectiviteit en verdraagbaarheid van NVJI waarbij een combinatie van 5-fluorouracil en TCA in hypertrofische littekens en zoutoplossing in atrofische acne littekens werd geïnjecteerd. In de geïnccludeerde studies werden de NVJI-behandelingen goed verdragen en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. In het algemeen werd echter een lage methodologische kwaliteit gevonden en konden op basis van de gevonden literatuur geen op bewijs gebaseerde aanbevelingen voor de dermatologische praktijk worden gedaan. [5]

AEROSOLVORMING

Bij gebruik van NVJI zullen tijdens de injectie vloeistofdruppels (aerosolen) worden gevormd die zich in de ruimte



Figuur 2. Tijdserie (milliseconden) met impact van de hogesnelheid vloeistofstroom en 'splash back' bij naaldvrije pneumatische jet injectie op gezonde ex vivo humane huid in beeld gebracht met een high-speed camera.

kunnen verspreiden (figuur 2). Recent onderzoek laat zien dat deze aerosolen inderdaad in de omgevingsruimte kunnen worden gedetecteerd. Met name bij jet injector behandeling met chemotherapeutica, zoals bleomycine, kan aerosolvorming zonder gebruik van veiligheidsmaatregelen potentieel leiden tot longschade bij de patiënt of behandelaar. Wanneer gebruik wordt gemaakt van zowel mechanische ruimte ventilatie als puntafzuiging kunnen deze aerosolen volledig worden weggevangen. [6] Het is dus van groot belang om deze voorzorgsmaatregelen in de praktijk te treffen, in het bijzonder wanneer chemotherapeutica worden geïnjecteerd. [7]

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

In ons centrum worden NVJI toegepast voor de intralesionale behandeling van recalcitrante verrucae plantares met bleomycine en hypertrofische littekens of keloiden met corticosteroiden. Een retrospectieve studie en enquête van onze eigen populatie met moeilijk behandelbaar keloid toonde een goede effectiviteit, verdraagbaarheid en zeer hoge patiënttevredenheid van behandeling middels elektronisch gecontroleerde NVJI met TCA bij patiënten die eerder werden behandeld met conventionele naaldinjecties. [8] Momenteel wordt er in ons centrum een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd, waarin de effectiviteit en veiligheid van elektronisch gecontroleerde jet injecties met bleomycine in keloid worden onderzocht. De resultaten van deze studie worden op korte termijn worden verwacht (Clinicaltrials.gov [NCT04582305]).

NIEUWE EN TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

De laatste ontwikkeling op het gebied van NVJI is de introductie van micro-jet injectoren zoals de MiraJet. [2] De micro-NVJI injectoren zijn 'energy-based' apparaten die een 'continuous wave' lasersysteem gebruiken om de benodigde injectiedruk te genereren. Zij zijn ontwikkeld om vrijwel pijnloze, goed gecontroleerde klein volume injecties zeer efficiënt toe te dienen met minimaal tot geen vloeistofresidu op de huid. Om de gewenste dosis dermaal toe te dienen kan gebruikt worden van 'stacking' waarbij repeterende klein volume injecties op dezelfde plaats (door stapeling) tot het gewenste klinische eindpunt (papel) leiden.

Op dit moment worden verschillende handheld micro-NVJI ontwikkeld die in de toekomst een geautomatiseerde intradermale (en intralesionale) toediening van geneesmiddelen in de thuis-setting mogelijk gaan maken. [3] Deze technologische ontwikkelingen zullen voor een groter gebruiksgemak en autonomie voor de patiënt zorgen en mogelijk ook een bijdrage gaan leveren aan een vermindering van de druk op de (ziekenhuis)zorg.

CONCLUSIE

De evolutie van de NVJI heeft ertoe geleid dat steeds meer dermatologische indicaties op een goed gecontroleerde en patiëntvriendelijke wijze kunnen worden behandeld. De behandeling met NVJI kent meerdere voordelen. Bijvoorbeeld

minder pijn tijdens de injectie, betere weefselpenetratie (b.v. bij littekens), snelheid van de behandeling en gebruik bij kinderen en volwassenen met angst voor naalden. Deze voordelen zullen echter moeten worden afgewogen tegen de (huidige) relatief hoge aanschaffkosten van elektronisch gecontroleerde NVJI en de bijkomende kosten van de vervangbare mondstukken. Daarnaast is het van groot belang om meer gerandomiseerde gecontroleerde studies naar de effectiviteit en veiligheid van behandelingen met NVJI uit te voeren, om in de toekomst 'evidence-based' richtlijnen voor de dermatologische praktijk te kunnen formuleren.

TREFWOORDEN

naaldvrij – injectie - jet injector – intralesionaal - medicijnafgifte

KEYWORDS

needle-free – injection - jet injector – intralesional - drug delivery

LITERATUUR

1. Beclard F. *Présentation de l'injecteur de Galante. Bulletin de l'Académie Impériale de Médecine* 1866;32:321-327.
2. Schoppink J, Fernandez Rivas D. *Jet injectors: Perspectives for small volume delivery with lasers. Adv Drug Deliv Rev. Mar 2022;182:114109. doi:10.1016/j.addr.2021.114109*
3. Han HS, Hong JY, Kwon TR, et al. *Mechanism and clinical applications of needle-free injectors in dermatology: Literature review. J Cosmet Dermatol. Dec 2021;20(12):3793-3801. doi:10.1111/jocd.14047*
4. Bik L, van Doorn MBA, Boeijink N, et al. *Clinical endpoints of needle-free jet injector treatment: An in depth understanding of immediate skin responses. Lasers Surg Med. Jul 2022;54(5):693-701. doi:10.1002/lsm.23512*
5. Bekkers V BL, van Huijstee J, Wolkerstorfer A, Prens E, MD, van Doorn MBA. *Efficacy and safety of needle-free jet injector-assisted intralesional treatments in dermatology – a systematic review [Submitted]. 2022.*
6. Bik L, Wolkerstorfer A, Bekkers V, et al. *Needle-free jet injection-induced small-droplet aerosol formation during intralesional bleomycin therapy. Lasers Surg Med. Apr 2022;54(4):572-579. doi:10.1002/lsm.23512*
7. Bik L, Sangers T, Greveling K, Prens E, Haedersdal M, van Doorn M. *Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review. J Am Acad Dermatol. Sep 2020;83(3):888-903. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.018*
8. Bik L EI, Wolkerstorfer A, Prens E, van Doorn MBA. *Needle-free electronically-controlled jet injection with corticosteroids in recalcitrant keloid scars: a retrospective study and patient survey [Submitted]. 2022.*

CORRESPONDENTIEADRES

Martijn van Doorn

E-mail: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl