

Het belang van inhalatietechnologie voor een optimale luchtwegbehandeling

The knowledge of inhalation technology for an optimal inhalation airway treatment

P. Hagedoorn¹, dr. A.H. de Boer², prof. dr. H.W. Frijlink³

Samenvatting

De keuze aan inhalatiesystemen is de laatste jaren fors toegenomen en hiermee zien veel zorgverleners door de bomen het bos niet meer. Lang niet elke inhalator past bij elke patiënt dus moet er een weloverwogen keuze worden gemaakt. Om een goede keuze te kunnen maken is enige kennis meer dan wenselijk. De perfecte inhalator is de inhalator die het beste past bij de specifieke patiënt en zorgt voor een maximaal therapeutisch effect met minimale bijwerkingen. Dit kunnen dus verschillende inhalatoren zijn voor verschillende patiënten. Hierbij kan het ontwerp van de inhalator een belangrijke rol spelen. Daarnaast is het juiste gebruik van de inhalator en daarmee een goede instructie hierbij ook noodzakelijk. Enige kennis van de inhalatietechnologie om een goede instructie te kunnen geven zal absoluut een positieve bijdrage leveren aan de therapie. In dit artikel worden handvatten aangereikt om te komen tot een weloverwogen keuze. Verder wordt de wetenschappelijke onderbouwing gegeven voor de noodzaak van bepaalde handelingen en de voorwaarden waaraan een goede inhalator moet voldoen.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2016;16:130-136)

Summary

In recent years, the number of inhalation systems has increased significantly making it difficult choosing the right inhaler. Not every inhaler fits each patient, so some knowledge is needed to enable a well-advised choice. The perfect inhaler is the inhaler which best suits the specific patient, and gives a maximal therapeutic effect with minimal side-effects. Therefore, different inhalers can be suitable for different patients. Not only the design of the inhaler plays an important role, but the proper use of the inhaler is of vital importance as well, and thus a good instruction is absolutely necessary. Some knowledge of inhalation technology will definitely make a positive contribution to therapy. This article will give some knowledge and information to enable a good choice of the inhalation systems and the corresponding instruction. Furthermore, the scientific basis is given for a good instruction and provides answers to the question why certain actions are necessary.

¹Senior Technologist Inhalation, ²projectleider inhalatie, ³Hoogleraar Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, Onderzoeksgroep Inhalatie Farmaceutische Technologie en Biofarmacie.

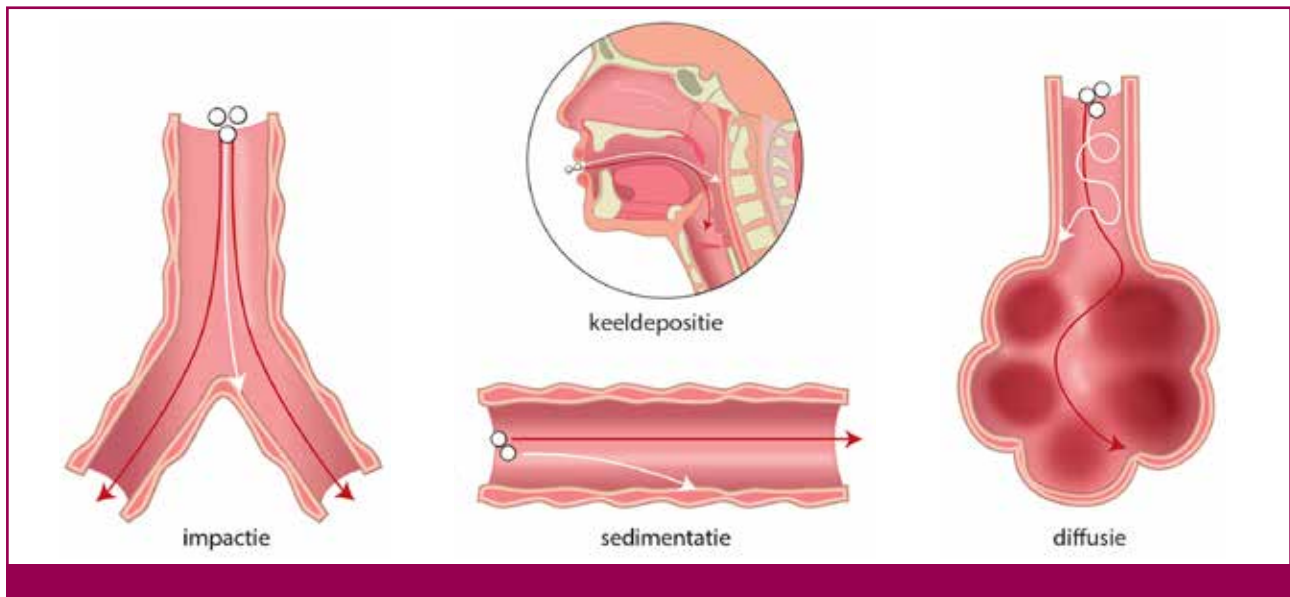
Correspondentie richten aan: P. Hagedoorn, Senior Technologist Inhalation, Head of Inhalation Research Laboratory, Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, Onderzoeksgroep Inhalatie Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Ant. Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, tel.: 050-363 32 86, e-mailadres: p.hagedoorn@rug.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: adhesief mengsel, afgegeven dosis, beslisboom, depositiemechanismen, inhalatiesystemen, inhalatietechniek, inhalatietechnologie, interne inhalator-weerstand, luchtwegen, stichting Inhalatie Medicatie Instructie School (IMIS).

Keywords: adhesive mixture, administered dose, airways, decision tree, deposition mechanisms, foundation Inhalation Medication Instruction School (IMIS), inhalation systems, inhalation technique, inhalation technology, internal inhaler resistance.

Ontvangen 15 juli 2016, geaccepteerd 29 augustus 2016.



Figuur 1. Verschillende mechanismen verantwoordelijk zijn voor de depositie (afzetting).

Inleiding

De laatste jaren is er een forse toename van het aantal inhalatoren. Naast veel nieuwe inhalatoren met bestaande geneesmiddelen zijn er ook nieuwe inhalatoren met nieuwe geneesmiddelen. Ook bestaan er verschillende typen inhalatiesystemen. Elk type is ook nog eens onder te verdelen in verschillende subgroepen. Dit heeft als resultaat dat er heel veel verschillende inhalatoren zijn met elk hun eigen specifieke noodzakelijke instructie. Veel zorgverleners zien door dit enorme aanbod inmiddels door de bomen het bos niet meer en zijn op zoek naar handvatten voor het maken van de juiste keuze. Dit artikel gaat in op het belang van de inhalatietechnologie voor een optimale behandeling en reikt daarbij diverse tools aan voor het maken van een weloverwogen keuze.

Het is algemeen bekend dat een slechte inhalatietechniek ertoe kan leiden dat er minder of zelfs helemaal niets van het medicijn in de longen terechtkomt. Het is helaas niet altijd even makkelijk om inhalatiemedicatie te inhaleren en zeker niet om dit ook nog eens op de juiste plek in de longen af te leveren. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er heel veel mis gaat en dat meer dan 70% van de patiënten hun inhalatiemedicatie niet op de juiste wijze inneemt.¹ Een gedegen instructie is dus absoluut noodzakelijk. Dit probleem is niet alleen de verantwoordelijkheid van de patiënten, want er zijn ook zorgverleners die over onvoldoende kennis beschikken van de voorgeschreven inhalatoren. Hierdoor beheersen zij de instructie onvoldoende. Inmiddels zijn protocollen van de Long Alliantie Nederland (LAN) landelijk

geaccepteerd, zodat iedereen dezelfde juiste instructie kan geven. Dit is een grote stap voorwaarts. Voor meer informatie: kijk op de website www.inhalatorgebruik.nl. Daarnaast is er een zorgatlas met patiëntenkaarten beschikbaar waarbij zowel de zorgverlener als de patiënt stap voor stap door een visuele instructie worden geleid.²

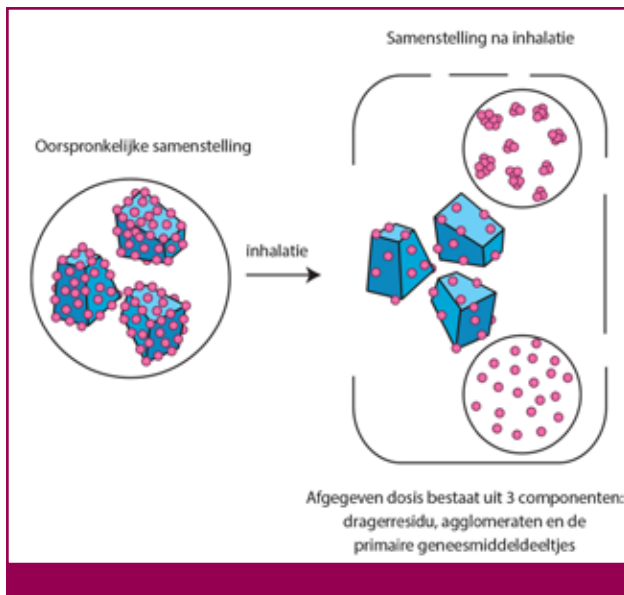
Ook zou het de zorgverlener helpen als deze voldoende kennis heeft van dit onderwerp; de zorgverlener is dan goed in staat de patient uit te leggen waarom bepaalde handelingen noodzakelijk zijn en hoe sommige bijwerkingen kunnen worden voorkomen.

Het doelgebied en de depositiemechanismen

De luchtwegen zijn opgebouwd uit 23 generaties (vertakkingen). Deze generaties zijn onder te verdelen in drie hoofdgroepen, namelijk de bovenste luchtwegen, de centrale luchtwegen en de perifere luchtwegen. Het is goed om te beseffen dat meer dan 90% van het totale luchtwegoppervlak zich bevindt in de perifere (kleine) luchtwegen. Het is helaas niet eenvoudig om de medicijndeeltjes hier af te leveren. Daarnaast wordt er vaak onnodig veel verloren in de bovenste luchtwegen waardoor het gewenste doelgebied lang niet altijd optimaal wordt bereikt.

Enige kennis over onder andere de depositiemechanismen is dus zeer wenselijk en wellicht noodzakelijk om het belang van bepaalde handelingen goed uit te kunnen leggen en hiermee de patiënt een optimale instructie te geven.

Er is een drietal mechanismen verantwoordelijk voor de



Figuur 2. Samenstelling van de afgegeven dosis van een droogpoeder formulering.

uiteindelijke depositie (afzetting) in de luchtwegen: inertiaële impactie, sedimentatie en diffusie (zie *Figuur 1*).² Als medicijndeeltjes of druppeltjes te groot zijn of met een te hoge snelheid worden geïnhaleerd dan worden deze als gevolg van inertiaële impactie ('uit de bocht vliegen') afgezet in de mond/keelholte. Kortom, de perceptie dat er in alle gevallen altijd krachtig moet worden geïnhaleerd is niet correct en dit hangt onder meer af van de interne weerstand van de inhalator.

In dit geval zal een groot deel van de dosis zijn doelgebied niet bereiken. Daarnaast kan het mogelijk ook nog eens bijwerkingen als candida-infecties of heesheid veroorzaken.

In de centrale en de perifere luchtwegen is het met name sedimentatie (zwaartekracht) die verantwoordelijk is voor de depositie. De deeltjes moeten de tijd krijgen om uit te zakken en om vervolgens in contact te komen met de luchtwegwand. De verblijftijd en de aanwezige deeltjes/druppelgrootte zijn hierbij van groot belang. Dit is dan ook de reden waarom een patiënt altijd geïnstueerd dient te worden om de adem enige tijd vast te houden na de inhalatie-manoeuvre zodat de deeltjes of druppeltjes de tijd krijgen om uit te zakken. Hierbij is elke seconde winst en wordt deze tijd belangrijker naarmate de deeltjesgrootte afneemt.

Er is veel discussie over de optimale deeltjesgrootte en onlangs is hier een mooi artikel van De Boer et al over gepubliceerd.² De optimale deeltjesgrootte hangt niet alleen af van het gewenste doelgebied maar hangt ook altijd af van de snelheid waarmee de deeltjes worden verplaatst. Dus de deeltjesgrootte en de snelheid waar-

mee deze worden verplaatst zijn altijd aan elkaar gekoppeld. Verder is het goed om te beseffen dat het altijd om een deeltjesgrootte verdeling gaat en niet over deeltjes van allemaal dezelfde grootte. Bij een gemiddelde inhalatieflow (30-60l/min.) is de gewenste deeltjesgrootte tussen de 1µm en de 5µm. De deeltjes groter dan 5µm komen bij deze snelheid onvoldoende diep in de luchtwegen en de deeltjes kleiner dan 1µm worden grotendeels weer uitgeademd. Om de perifere luchtwegen te bereiken hebben deeltjes van 1µm tot 3µm de grootste potentie.

Het laatste depositiemechanisme is diffusie, maar deze is niet te beïnvloeden met het ontwerp van de inhalator en de instructie en berust meer op toevalligheden.

De depositiemechanismen zijn er dus de oorzaak van dat bepaalde deeltjes of druppels het gewenste doelgebied wel weten te bereiken en andere juist niet. Daarnaast is uiteraard het ontwerp van de inhalator in combinatie met de juiste fijndeeltjesfractie verantwoordelijk voor het succes, mits de patiënt goed wordt geïnstueerd.³ De gekozen inhalator kan wel degelijk het verschil maken maar dan moet deze wel goed worden gebruikt. Een goede instructie is dus wellicht de belangrijkste stap in de behandeling.

De afgegeven dosis geeft geen enkele informatie over de longdosis

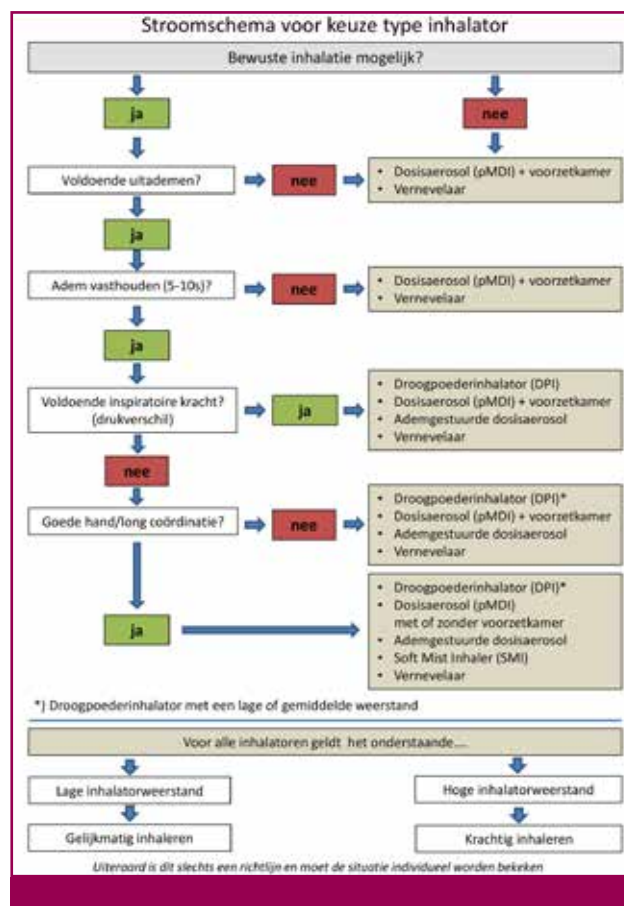
De meeste inhalatoren bevatten de zogenoemde adhesieve mengsels. Dit is een specifieke geneesmiddel-formulering om het geneesmiddel in de veel voorkomende lage dosering toch goed reproduceerbaar uit de inhalatoren te laten komen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van lactose (melksuiker) dragerkristallen als hulpstof, waarbij de kleine geneesmiddeldeeltjes met behulp van een speciale mengtechniek gecontroleerd op het oppervlak worden gebracht van het veel grotere dragerkristal. Hiermee is niet alleen een verdunning aangebracht, waardoor de dosis door zijn grotere massa veel beter reproduceerbaar is, maar zijn de slecht stromende kleine (gemicroniseerde) medicijndeeltjes omgezet in goed stromende kristallen die zich op het oppervlak bevinden. De kunst is nu om deze deeltjes voldoende stevig op het oppervlak aan te brengen voor transport en dosering, maar ook niet te stevig, want dan komen ze er tijdens de inhalatie-manoeuvre niet meer vanaf, of niet in de gewenste deeltjesgrootte. Dit is wel een vereiste want de grote dragerkristallen zullen op basis van 'inertiaële impactie' met name in de mond en keelholte aangetroffen worden. De medicijndeeltjes die hier op achterblijven, het zogenaamde drager-residu, blijven hiermee achter op een locatie waar ze niet effectief zijn

maar wel verantwoordelijk kunnen zijn voor bijwerkingen. Dit is dan ook de reden waarom het na de inhalatie wenselijk is om met water de mond/keel te spoelen zodat dit eventuele residu kan worden weggespoeld.

Er moet dus tijdens de inhalatie een scheiding optreden en de hiervoor benodigde scheidingskrachten moeten worden opgewekt. Het ontwerp van de inhalator bepaalt de mate en type van de scheidingskrachten die worden opgewekt en dat is dan ook de reden dat de ene inhalator veel meer kleine deeltjes kan losmaken dan de andere inhalator. De afgegeven dosis bestaat uit drie componenten; het dragerresidu, agglomeraten en de primaire deeltjes (zie *Figuur 2, pagina 132*). Het dragerresidu moet uiteraard zo laag mogelijk zijn want deze deeltjes raken we kwijt in de mond/keelholte en kan de nodige bijwerkingen geven. De agglomeraten komen niet aan in het deel van de longen waarvoor ze waren bedoeld en alleen de primaire deeltjes hebben de potentie om het doelgebied te bereiken in combinatie met de juiste instructie. De afgegeven dosis zegt dus feitelijk niets over de longdosis; het gaat om de juiste samenstelling.

Welke inhalator is voor welke patiënt de beste optie

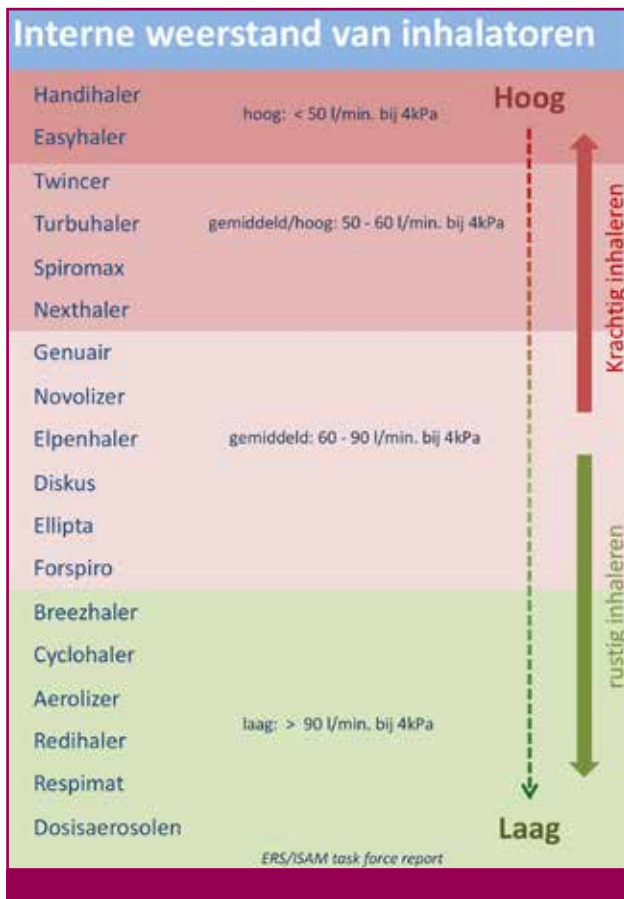
Er zijn heel veel inhalatoren en ook komen er steeds weer nieuwe inhalatoren bij. Dit maakt het lastig voor veel zorgverleners om de juiste inhalator te selecteren. Allereerst is het goed om een indeling te maken op basis van het type inhalatiesysteem. Er zijn vier soorten inhalatiesystemen; droogpoederinhalatoren, dosis-aerosolen, soft-mistinhalatoren en vernevelaars. Deze zijn ook allemaal weer onder te verdelen in subgroepen. Elk systeem heeft zo zijn voor- en nadelen. Ook zijn er onderling grote verschillen, en is er sprake van goede en minder goede inhalatoren. Een goede inhalator moet allereerst goed te bedienen zijn en over een goede dosisreproduceerbaarheid beschikken. Daarnaast moet deze de voorspelbare dosis en de juiste primaire deeltjesgrootte vrijgeven en uiteraard over een teller en diverse feedbacksystemen beschikken voor zowel de patiënt als de zorgverlener. Een goede inhalator is de inhalator die het beste past bij de patiënt en die resulteert in een maximaal effect met minimale bijwerkingen. Dit kunnen verschillende inhalatoren zijn voor verschillende patiënten en daarom moet er per patiënt een individuele keuze worden gemaakt. In *Figuur 3* is een beslisboom te zien die wellicht handig kan zijn bij de keuze van het type inhalator. Er wordt bijvoorbeeld vaak ten onrechte gedacht dat droogpoeder inhalatoren (DPI) niet bruikbaar zijn in verband met de benodigde inhalatiekracht, maar dit is een misvatting.⁴ Veel zorgverleners en



Figuur 3. Beslisboom voor de keuze van het type inhalator dat bij een specifieke patiënt past.

patiënten hebben nog altijd het idee dat men bij het gebruik van een droogpoeder inhalator (DPI) altijd krachtig moet inhaleren maar dat is niet het geval. Dit hangt af van de interne weerstand van de gekozen inhalator of er krachtig of juist rustig moet worden geïnhaleerd. Elke inhalator heeft zijn eigen specifieke (interne) weerstand (zie *Figuur 4*) en er is vaak onvoldoende kennis over de invloed van deze weerstand op het behandel-effect. De kracht die de patiënt genereert staat los van de inhalator-weerstand maar bepaalt wel het resultaat in inhalatieflow. Bij een inhalator met een hoge interne weerstand wordt er zelfs bij krachtig inhaleren weinig lucht verplaatst. Dit is vergelijkbaar met het inhaleren door een rietje.

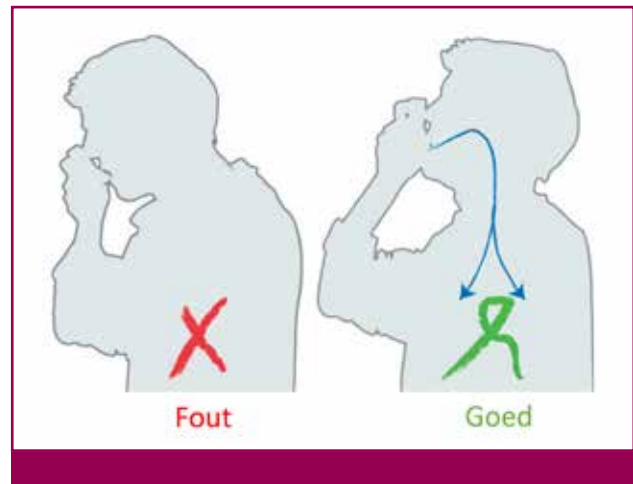
Bij het inhaleren door een grotere opening wordt de lucht bij dezelfde inhalatiekracht met een veel hogere snelheid verplaatst. Hierdoor kunnen de deeltjes als gevolg van inertie impactie ('uit de bocht vliegen'), in de keelholte terecht komen. Dit is dan ook de reden waarom men bij het gebruik van een inhalator met een met een lage interne weerstand rustig of gelijkmatig moet inhaleren terwijl bij een inhalator met een hoge interne weerstand juist krachtig geïnhaleerd moet worden. Vaak



Figuur 4. Weerstand (intern) van inhalatoren die bepalen of de patiënt krachtig of rustig moet inhaleren.

ontstaan er dus onnodige hoestklachten doordat er te krachtig wordt geïnhaleerd bij een inhalator met een lage interne weerstand.

Daarnaast moet uiteraard ook rekening worden gehouden met de mogelijkheden van de patiënt zelf zodat deze bijvoorbeeld geen inhalator krijgt voorgeschreven waarbij de patiënt moet beschikken over een goede coördinatie (tegelijkertijd inhaleren en een handeling verrichten) terwijl de patiënt hierover niet beschikt of een handeling moet verrichten om te doseren die niet haalbaar is.⁵ Daarnaast hebben de meeste patiënten meerdere inhalatoren waarbij vaak verschillende instructies noodzakelijk zijn en is deze combinatie ongewenst vanwege de hoeveelheid gemaakte fouten. De inhalatoren zouden eigenlijk op basis van een vergelijkbare instructie moeten worden geselecteerd om te voorkomen dat de patiënt bij de ene inhalator krachtig dient te inhaleren terwijl bij de andere inhalator juist rustig geïnhaleerd dient te worden. Hierdoor wordt het onnodig complex voor de patiënt onafhankelijk van alle verschillende noodzakelijke handelingen om de dosis op de juiste wijze klaar te zetten. Ook moet de gekozen inha-



Figuur 5. Het belang van de goede houding tijdens de inhalatie om te voorkomen dat de geneesmiddeldesjes of druppeltjes in de mond/keelholte verloren gaan.

lator aansluiten bij de levensstijl van de patiënt. Het is bijvoorbeeld niet verstandig om een patiënt die veel op reis is of regelmatig op meerdere locaties verblijft, een inhalator voor te schrijven waarbij een voorzetskamer noodzakelijk is want deze zal dan waarschijnlijk niet of nauwelijks worden gebruikt.

Daarnaast kan zelfs de kleurstelling van de inhalator voor sommige patiënten al een reden zijn om deze niet optimaal te gebruiken.

Belangrijke aspecten bij inhalatie-instructie

Ten eerste moet een patiënt altijd de tijd nemen voordat deze aan de inhalatie begint zodat de inhalatie rustig kan worden uitgevoerd. Vervolgens moet de dosis op de juiste wijze worden klaargezet. Dit is per inhalator verschillend en moet goed worden uitgelegd tijdens de instructie. Uiteraard moet de mond leeg zijn en kan de patiënt het beste goed rechtop gaan zitten of staan waarbij deze licht gebogen naar boven kijkt (om de hoek te vergroten) en beslist niet met de kin op borst. Deze hoekvergroting (zie *Figuur 5*) is noodzakelijk om de geïnhaleerde medicatie in de longen te krijgen en niet al te verliezen in de keel.

Daarna is het noodzakelijk dat de patiënt zo volledig mogelijk uitademt om ruimte te creëren en dit uitademen mag nooit plaatsvinden door de inhalator om te voorkomen dat deze vochtig zal worden. Vertel de patiënt ook altijd waarom bepaalde handelingen noodzakelijk zijn want dit komt de instructie zeker ten goede. Breng vervolgens de inhalator in de juiste positie naar de mond en ook moet deze juiste positie goed worden

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De luchtwegen kunnen worden onderverdeeld in hogere, centrale en perifere luchtwegen, waarbij de perifere luchtwegen ongeveer 95% van het totale luchtwegoppervlak omvatten.
2. Bij de depositie van aerosolen in de luchtwegen zijn onder andere inertiële impactie, sedimentatie en diffusie betrokken.
3. Afhankelijk van het beoogde doelgebied en van de snelheid waarmee de deeltjes/druppeltjes worden aangeboden, moeten ze voor een goede longdepositie een grootte hebben tussen de 1 en 5 μm .
4. Bij het gebruik van inhalatiemedicatie zijn een goede instructie en kennis van zaken noodzakelijk.
5. Inhalatiesystemen vereisen vaak hun eigen inhalatietechnieken voor een optimale afgifte van het medicijn.
6. Een optimaal inhalatiesysteem is simpel en handig in gebruik, geeft een reproduceerbare en voorspelbare dosisafgifte met een goede longdepositie, beschikt over een feedbacksysteem en resulteert in een maximaal therapeutisch effect met minimale bijwerkingen.
7. De perfecte inhalator is de inhalator die het beste past bij de specifieke patiënt. Dit zijn dus vaak verschillende inhalatoren voor verschillende patiënten.
Je moet dus finetunen per patiënt!

uitegelegd. Dit is namelijk verschillend per inhalator en kan bij sommige inhalatoren (afhankelijk van het ontwerp) een deel van de dosis er al uitvallen als deze juiste positie niet wordt gehanteerd. Plaats vervolgens het mondstuk van de inhalator tussen de tanden en sluit de lippen er omheen. Inhaleer altijd zo diep mogelijk, dus met een zo groot mogelijk geïnhalerd volume. Het gaat namelijk niet alleen om het 'leegtrekken' van de inhalator maar ook om transport van de deeltjes naar het gewenste deel in de luchtwegen. Soms moet dit in combinatie met een krachtige inademing maar soms ook juist met een rustige of gelijkmatige inademing. Deze krachtige of juist rustige inademing hangt af van de interne weerstand van de inhalator. Er heerst helaas nog steeds de perceptie dat je bij een droog poederinhalator altijd krachtig moet inhaleren maar dit is dus een misvatting en hangt af van deze interne weerstand!⁵

Na deze inademing moet de patiënt de adem vasthouden zodat de kleine medicijndeeltjes de tijd krijgen om uit te zakken. Uiteraard kan intussen wel de inhalator uit de mond worden genomen terwijl deze tijd verstrijkt. Elke seconde is hier winst en zet in op 10 seconden of zolang als comfortabel is voor de patiënt. Tien seconden lijkt heel lang maar de meeste patiënten kunnen dit prima en als dit niet het geval is dan wordt dit meestal veroorzaakt omdat ze onvoldoende hebben uitgeademd bij de aanvang van de inhalatie-manoeuvre.

Deze noodzakelijke uitademing voorafgaand aan de inhalatie is dan meteen een feedback voor de patiënt en de zorgverlener.

Misschien is het goed om te realiseren dat de depositie (afzetting in de longen) wordt verdubbeld als de patiënt slechts 4 seconden langer de adem vasthoudt.⁶

Conclusie

Bij het gebruik van inhalatiemedicatie is absoluut kennis en een goede instructie vereist en een goede instructie kan alleen goed worden overgebracht als er voldoende kennis is van de inhalatietechnologie. Als aan de patiënt kan worden uitgelegd waarom bepaalde handelingen noodzakelijk zijn met de daarbij behorende wetenschappelijke onderbouwing kan dat zeker het verschil maken in een succesvolle behandeling.^{7,8}

Helaas neemt meer dan 70% van de patiënten hun inhalatiemedicatie niet correct in of kennen hun inhalator onvoldoende goed om de dosering op de juiste wijze klaar te zetten. Dit heeft dan ook zeker een effect op de therapie. Daarnaast bestaan ook nog altijd diverse misverstanden en/of onwetendheid bij de zorgverlener waardoor de patiënt vaak onvoldoende wordt geïnformeerd en daaruit zijn/haar eigen conclusie trekt. Hierdoor wordt er in de thuissituatie anders met de dingen omgaan als destijds is aangeleerd. Ook is het aan te raden om bij het gebruik van meerdere inhalatoren bij

eenzelfde patiënt deze inhalatoren bij elkaar te zoeken met een vergelijkbare instructie. Hiermee wordt voorkomen dat de patiënt met de ene inhalator krachtig moet inhaleren terwijl met de andere wellicht juist rustig moet worden geïnhaleerd. Check bij klachten ook altijd eerst de instructie voordat een patiënt wordt overgezet op een ander device.

Onlangs is er een online Farmacotherapie Overleg (FTO) publicatie verschenen met de titel **'Inhalatietherapie: in dialoog met uw patiënt'**, waarbij o.a. ook wordt ingegaan op het belang van de inhalatietechnologie voor een optimale luchtwegbehandeling.⁹

Kortom, het is aan te raden om naast alle beschikbare informatie (na)scholingen te volgen die hier ruimschoots aandacht aan besteden. De stichting Inhalatie Medicatie Instructie School (IMIS) verzorgt scholingen waarbij onder meer wordt ingaan op de inhalatietechniek en waarbij alle beschikbare inhalatoren voorbijkomen. Daarnaast zijn er diverse verschillende scholingsmodules beschikbaar en is er een samenwerking met de COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG) en de LAN. De Stichting IMIS heeft een landelijk dekkend netwerk waardoor de scholingen op locatie kunnen plaatsvinden.

Meer informatie is te vinden op www.stichtingimis.nl.¹⁰

Referenties

1. Meek PM, Lareau SS, Fahy BF. Selection of aerosol delivery device. *Int J Respir Care* 2006;2:130-3.
2. Hagedoorn P, Klemmeier-Boekhout T. *Zorgatlas Inhalatie-instructies*. Beuningen: Esculaap Media; 2014.
3. Hagedoorn P, Frijlink HW, Boer de AH. Ontwerp bepaalt effectiviteit inhalatoren. *Pharm Weekblad* 2011;146(9-10):32-5.
4. De Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, et al. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? *Eur J Pharm Biopharm* 2015;96:143-51.
5. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991;46:712-6.
6. Byron PR, Patton JS. Drug delivery via the respiratory tract. *J Aerosol Med* 1994;7:49-75.
7. Hagedoorn P, Klemmeier-Boekhout T. *Inhalatie: Technologie en instructie*. Beuningen: Esculaap Media; 2015.
8. Hagedoorn P, Klemmeier-Boekhout T. *Veel gestelde vragen en casuïstiek*. Beuningen: Esculaap Media; 2016.
9. Hagedoorn P, Litsenburg van W. FTO-publicatie 'inhalatietherapie: in dialoog met uw patiënt'.
10. Stichting Inhalatie Medicatie School, www.stichtingimis.nl.