

■ Deze sensorpil van het OnePlanet Research Center hoef je alleen maar met wat water in te nemen. Vervolgens meet hij onder meer de zuurgraad en de redoxbalans (de verhouding tussen oxidanten en antioxidanten) in je maagdarm-kanaal.

Slimme pillen

meten,
weten
én behandelen



S

tel je voor dat je jezelf zover kunt laten krimpen dat je in staat bent in het lichaam van een patiënt rond te zwemmen. Je zou dan veel gemakkelijker en

heel precies kunnen meten waar die mee kampt, en de kwaal misschien zelfs kunnen behandelen. Dat is precies wat een groep wetenschappers doet in de film *Fantastic Voyage* uit 1966.

Helaas kan dit in het echte leven niet. Althans: je kunt jezelf niet zo klein maken dat je in een patiënt kunt kruipen, maar met apparatuur lukt dat wel. Over de hele wereld werken onderzoekers namelijk aan piepkleine sensorelektronica, verpakt in een capsule. Je hoeft deze 'slimme' pillen alleen maar in te nemen en je krijgt er een schat aan informatie voor terug. Dat kun-

nen gegevens over je darmen zijn, maar bijvoorbeeld ook over je hartslag en ademhaling. En dat niet alleen. Sommige van deze capsules kunnen zelfs ziektes zoals diabetes behandelen.

Opvlammingen voorspellen

Laten we beginnen met onderzoek naar deze slimme capsules dat op Nederlandse bodem wordt gedaan. Bij het OnePlanet Research Center, een samenwerking van onderzoeks- en innovatiecentrum imec, Wageningen University & Research, Radboud University en Radboudumc, zetten ze vol in op wat zij *ingestibles for gut health* noemen.

"We hebben een prototype van een sensorpil ontwikkeld. Die meet de temperatuur, de zuurgraad en de redoxbalans in het spijsverteringskanaal", vertelt programma-

Hoe staat het met je darmgezondheid? Neem een sensorpil in en je weet het. Ben je het beu om insuline in je buik te moeten spuiten? De injectiepil 'duwt' het medicijn simpelweg in je maagwand. De slimme pillen zijn in aantocht en KIJK legt uit wat we ervan kunnen verwachten.

Tekst: **Marysa van den Berg**

SLIMME PILLEN

► De 'maaggaspil' van de Universiteit van Zuidelijk Californië meet de mate van 'winderigheid'. Via een magnetische spoel op of in een kledingstuk kunnen de meetgegevens worden verzonden naar bijvoorbeeld een smartphone-app.

leider Annelies Goris. "Deze redoxbalans geeft de verhouding aan tussen oxidanten (geladen deeltjes die weefsel schade kunnen veroorzaken, red.) en antioxidanten (deeltjes die oxidanten onschadelijk maken, red.). Zijn er ontstekingen, dan krijg je een afwijkende redoxbalans."

Die ontstekingen zijn niet mals; dat kunnen de ongeveer 5 miljoen mensen ter wereld die met *colitis ulcerosa* en de ziekte van Crohn kampen beamen. Hun klachten kunnen bestaan uit veelvuldige diarree, bloederige ontlasting, heftige buikkrampen, chronische vermoeidheid en soms koorts en weinig eetlust.

De slimme pil van OnePlanet zou deze patiëntengroep kunnen helpen. En dan vooral als voorspeller van opvlammingsperiodes waarin de ontstekingen heftiger worden en voor klachten zorgen. "Met een slimme sensor hopen we deze op termijn te kunnen voorspellen, zodat er op tijd kan worden ingegrepen en er met medicatie gestart kan worden."

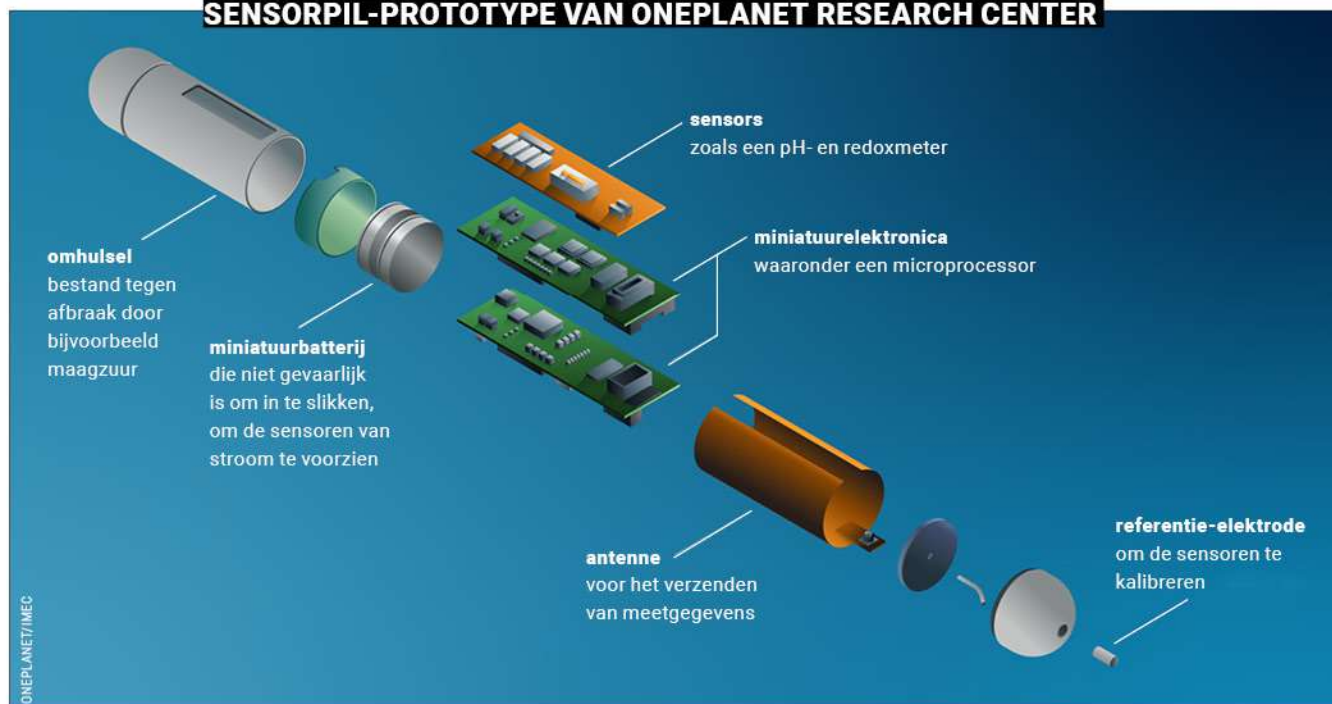
Bovendien is deze methode minder belastend voor de patiënt dan invasieve



diagnosemethodes als een colonoscopie of een endoscopie, waarbij een cameraatje in de maag of darmen wordt ingebracht om daar rond te neuzen.

Eind 2023 is de eerste klinische studie bij vijftien gezonde vrijwilligers met succes afgerond. "We wilden vooral nagaan wat het effect van voeding was op de metin-

SENSORPIL-PROTOTYPE VAN ONEPLANET RESEARCH CENTER





JUAN GARTNER/GETTY IMAGES

gen”, zegt Goris. “De deelnemers kregen elk in totaal vijf pillen ter grootte van een vitaminepil.” De resultaten worden waarschijnlijk rond de zomer gepubliceerd. Wel kan Goris al verklappen dat alle deelnemers de pil eenvoudig wisten door te slikken en de sensor veilig in gebruik is. Er zijn natuurlijk nog meer onderzoeken nodig voor zo’n sensorpil daadwerkelijk op de markt kan komen. Over drie jaar zou hij eventueel al op kleine schaal kunnen worden ingezet bij darmpatiënten, geeft Goris aan. “Voor die tijd zou de capsule ook al geschikt kunnen zijn om bijvoorbeeld meer onderzoek te kunnen doen naar het ontstaan en verloop van darmziektes.”

Gasmetingen

Een andere slimme pil die geschikt is voor mensen met maag- of darmklachten is de ‘maagaspil’, ontwikkeld door elektro- en computertechnicus Yasser Khan en collega’s van de Universiteit van Zuidelijk Californië. Die meet, plat gezegd, de mate van winderigheid. Winden laten we allemaal;

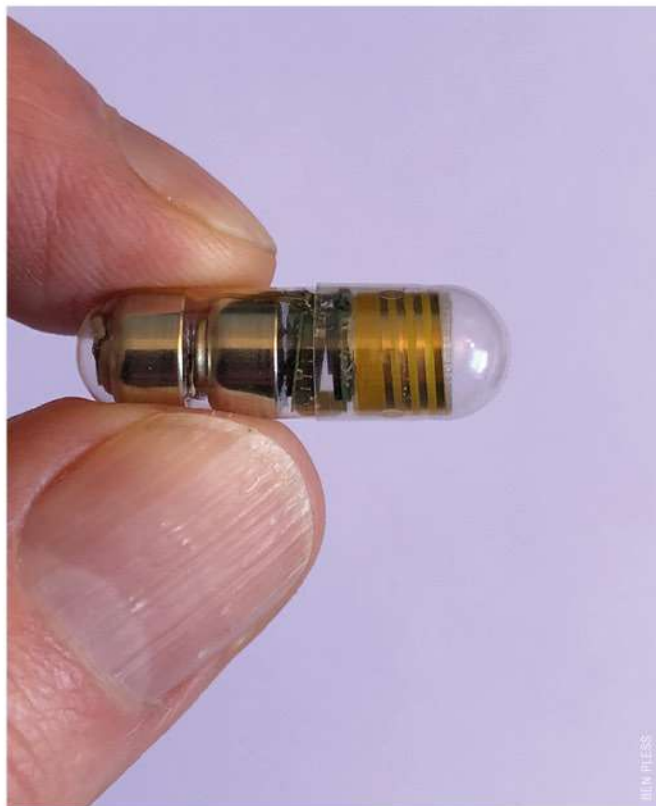
vaak wel zo’n twintig per dag. Maar een flinke toename kan duiden op een opkomende maagzweer of in het allerergste geval maag- of darmkanker. Een capsule die je kunt inslikken, kan binnen in de maag of darmen zelf metingen aan dat gas doen. De focus ligt daarbij op spijsverteringsgassen als ammoniak en zuurstof. Ammoniak wordt onder meer geproduceerd door *Helicobacter pylori*, een veroorzaker van maagzweren. Een verhoogde ammoniakwaarde is daarom aanleiding om te testen op aanwezigheid van maagzweren. Het systeem bestaat naast de capsule uit een magnetische spoel die je onder je kleren kunt dragen. De spoel wekt een magnetisch veld op en communiceert daarmee met de pil. Vervolgens analyseert AI de gegevens van de sensors in de pil. Op basis daarvan weet een arts hopelijk precies waar het probleem zit en kan die gericht ingrijpen met medicatie, of bij ernstige gevallen met een operatie. Op dit moment hebben Khan en zijn team de pil getest in

▲ Bij de Ziekte van Crohn hebben patiënten te maken met chronische darmontstekingen die ernstige buikklachten kunnen geven. Een sensorpil kan opvlammings voorspellen, zodat op tijd een behandeling kan starten.

modellen van het maag-darmstelsel van koeien en varkens. Tests bij echte varkens moeten binnenkort van start gaan. Het Massachusetts Institute of Technology (MIT) gooit het in samenwerking met het Brigham and Women’s Hospital over een ietwat andere boeg om darmontstekingen te detecteren. Ze komen namelijk met een ‘levende’ slimme pil. Het pakketje - zo groot als een blauwe bes - bestaat uit een combinatie van bacteriën en mini-elektronica. Die microben zijn genetisch zo aangepast dat ze licht geven zodra ze in contact komen met de bijproducten van een ontsteking, zoals stikstofmonoxide of watersulfide. De elektronica zetten dat licht om in een draadloos signaal dat *real time* naar

DE ‘LEVENDE’ SLIMME PIL BESTAAT UIT EEN COMBINATIE VAN BACTERIËN EN MINI-ELEKTRONICA

SLIMME PILLEN



◀ De Vitals Monitoring Pill (VM-pill) van het MIT meet vanuit het maagdarmkanaal de ritmische vibraties die de hartslag en ademhaling veroorzaken. Deze gegevens kunnen helpen ademnood bij slaapapneu of een drugsoverdosering te voorspellen.

een smartphone of computer gaat. Dat het werkt, blijkt uit onderzoek bij varkens. Volgens hoofdonderzoeker en biologisch ingenieur Timothy Lu worden er in de toekomst nog meer functies aan de levende slimme pil toegevoegd. Zo zal hij moleculen leren oppikken die het microbiom in de ingewanden produceert. Sommige van die moleculen vormen stoffen die kunnen bijdragen aan het verergeren van chronische darmziektes.

Afgebroken in het toilet

We hebben het nu steeds over darmziektes, maar er zijn slimme pillen in ontwikkeling die vanuit het spijsverteringskanaal heel andere dingen meten. Zoals de Vitals Monitoring

Pill (VM-pill) van het team van Giovanni Traverso, ook van het MIT. Dit inslikbare apparaatje meet zowel de hartslag als de ademhalingsfrequentie. “Elke kloep van het hart en elke teug adem die je neemt, zorgen voor bewegingen in het maagdarmstelsel”, legt Traverso uit. “Die ritmische vibraties meten wij met behulp van een versnellingsmeter in de pil.” Die slaat de data op in een mini-geheugenkaartje. Een zendertje verstuurt de informatie eens in de zoveel tijd naar een laptop voor analyse. De computer slaat vervolgens alarm wanneer je adem stopt of je rikketik gekke dingen doet.

Het team van Traverso testte de VM-Pill in varkens. De dieren kregen eerst de pil

toegediend, waarna de onderzoekers hun een overdosis fentanyl inspoten. Fentanyl is een morfine-achtige stof die in de toegediende hoeveelheid voor een ademstilstand zorgt. De capsule bleek inderdaad goed aan te geven wanneer de varkens in ademnood kwamen. Vervolgens gaven de onderzoekers ze een middel dat de werking van fentanyl tegengaat, waardoor de varkens niet overleden.

Toen was het de beurt aan mensen. De pil werd aan tien patiënten gegeven die met slaapapneu kampten. Dat is een stoornis waarbij tijdens het slapen de adem geregeld even stopt, wat tot zuurstoftekort en ernstige vermoeidheid kan leiden. In zo'n 93 procent van de gevallen wist het apparaatje zo'n ademstopping van de patiënt in het lab goed te voorspellen. En een verhoging of vertraging van de hartslag bleek zelfs in 96 procent van de pogingen juist aangegeven. Volgens Traverso en collega's toonde het experiment bij mensen ook aan dat de VM-Pill veilig is. Hij veroorzaakte geen bijwerkingen en verdween na een paar dagen gewoon in het toilet. Daar wordt de pil vanzelf afgebroken.

De toepassingen zijn volgens Traverso duidelijk. “Je kunt denken aan slaapstudies, om onder meer slaapapneu-patiënten te volgen. Zo kun je die een betere behandeling aanbieden. Maar de pil is ook geschikt om een drugsoverdosering op te sporen. Je zou hem dus aan mensen kunnen geven die daar risico op lopen. We zouden de capsule zelfs kunnen upgraden met een systeem dat automatisch een geneesmiddel afgeeft zodra een overdosis wordt gedetecteerd. Want als de adem eenmaal stopt, moet je er snel bij zijn.”

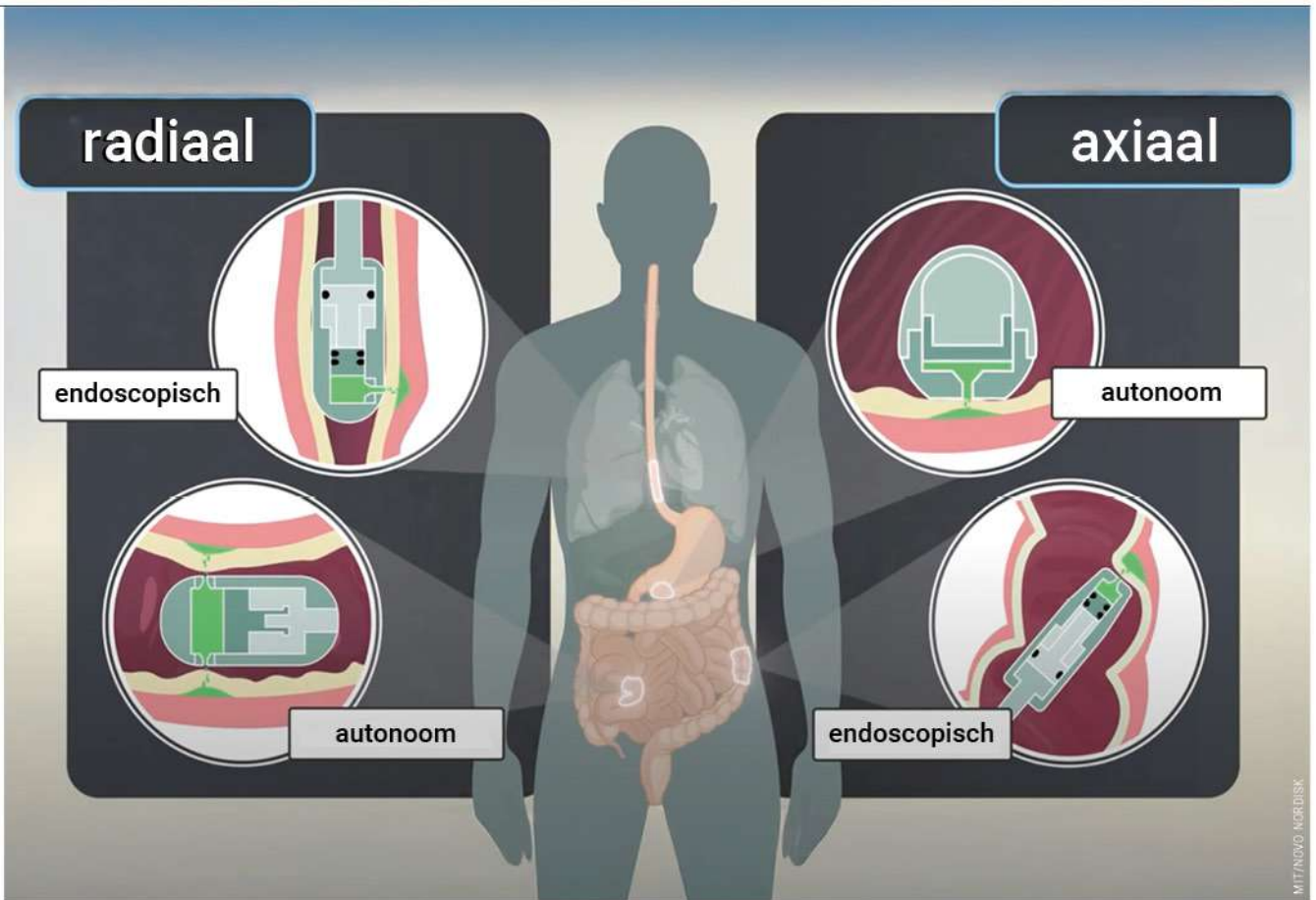
Inktvis-inspiratie

Traverso noemt het al even, maar inderdaad: een slimme pil kan naast meten ook behandelen. In 2019 haalde hij zelf het nieuws met de SOMA, de Self-Orienting Millimeter-scale Applicator. Deze capsule

DE 'SCHIZOFRENE' SLIMME PIL

Patiënten die er moeite mee hebben om hun medicijnen op tijd in te nemen? Hou ze in de gaten door een sensor in hun pil te stoppen. Het leek zo'n geweldig idee toen het farmaceutische bedrijf Proteus in 2017 met de slimme pil Ability MyCite op de proppen kwam, bedoeld voor schizofrene patiënten. Zodra die de pil innemen (bestaande uit de werkende stof aripiprazol én elektronica), slaat het pH-metertje aan op het maagzuur en geeft de boodschap 'Pil ingenomen!' door aan bijvoorbeeld de arts. Iedereen blij? Helaas was Proteus vergeten dat deze patiënten ook bekend staan om hun paranoia. Met andere woorden: de pillen werden uit angst massaal niet ingenomen. Een blamage voor het farmaceutische bedrijf, dat binnen drie jaar failliet werd verklaard.





▲ De injectiepil van het MIT kan op verschillende manieren een medicijn inspuiten: via de zijkant (radiaal) of via de onderkant (axiaal). Verder kan de pil worden bevestigd aan een endoscoop, zodat een behandeling ook tijdens een operatie kan plaatsvinden.

injecteert een medicijn direct in de maagwand; ideaal voor patiënten die zichzelf dagelijks moeten prikken. Ze hoeven nu alleen nog maar een pil te slikken. Het gaat dan om de levering van medicijnen voor ziektes zoals diabetes, bepaalde stofwisselingsziekten en kankersoorten. De eerste SOMA werkte nog met een naald die het geneesmiddel in de maagwand prikt. Maar de nieuwste versie, afgelopen november gepresenteerd door Traverso en collega's, werkt heel anders. De onderzoekers werden geïnspireerd door inktvissen. "Die bewegen zich voort door water onder druk naar buiten te spuiten door een buis: de sifon", vertelt Traverso. "Wij wilden het medicijn op dezelfde wijze inspuiten." Op twee manieren doet het team de natuur na. Bij de eerste wordt koolstofdioxide

gebruikt, bij de tweede gespannen veertjes. Het gas en de veertjes worden onder druk gehouden door een soort suikerklontje. Dat is zo ontworpen dat het oplost zodra het in contact komt met vocht of als het in een zure omgeving (bijvoorbeeld de maag) belandt. Vervolgens wordt het vloeibare medicijn uit de capsule gekatapulteerd en in de maag- of darmwand 'geduwd'. In experimenten bij varkens lieten Traverso en zijn team zien dat de pillen insuline, een middel dat op diabetes- en afslankmedicijn Ozempic lijkt en een stukje siRNA (gebruikt om genen stil te leggen) succesvol kunnen toedienen. "We zagen geen schade aan weefsel of andere vervelende bijwerkingen", zegt Traverso. "De capsule wordt ook gewoon uitgepoept en daarna afgebroken." Volgens hem kan de pil binnen zeven tot tien jaar op de markt komen.

Precisiegeneeskunde

Goris is onder de indruk van de diverse initiatieven die er momenteel op het gebied van slimme pillen worden ontplooid. Het is volgens haar een ontwikkeling die hard nodig is. "Denk aan de enorm toegenomen kosten van de zorg. Die moeten we terug-

dringen en dat kan met behulp van deze technologie. Zo kan een sensorpil in de toekomst simpelweg vanuit huis je gezondheid monitoren, waarna je persoonlijk advies krijgt over je leefstijl. Of denk aan de darmkankertest die volwassenen vanaf 55 jaar krijgen." Een aantal van die tests slaan positief uit en de personen in kwestie krijgen dan direct een colonoscopie. In sommige gevallen blijkt er alleen niets aan de hand. Een slimme pil kan dit uitwijzen, als een soort tussentijdse schifting. "Dat scheelt dure onderzoeken én ongemak bij de mensen die ze moeten ondergaan." Traverso is het daarmee eens. "Naarmate slimme pillen meer functies krijgen, kunnen ze een centrale rol gaan spelen in de precisiegeneeskunde. Daardoor kunnen diagnose, monitoring en behandeling worden verbeterd op manieren die voorheen ondenkbaar waren." ■



Geraadpleegde bronnen: Angsagan Abdigazy e.a.: 3D Gas Mapping in the Gut with AI-enabled Ingestible and Wearable Electronics, Cell Report Physical Science (17 juli 2024) | Maria Eugenia Inda-Webb e.a.: Sub-1.4 cm³ Capsule for Detecting Labile Inflammatory Biomarkers in Situ, Nature (23 juli 2023)