



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 11 mei 2017

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene



Juryrapport
Korte tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: GUY HANS

Secretaris: HERMAN BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: ERIC DEROM, ERIC MARCHAND

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER, ALAIN VAN MEERHAEGHE

Voorzitter van de jury: IVAN LEUNCKENS

Leden CEG: KRIS VAN HAECHT

RIZIV: PIERRE CHEVALIER

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER, A. VAN MEERHAEGHE)

Deskundigen (sprekers)

C. ARTOISENET, G. BRUSSELLE, D. CATALDO, W. JANSSENS, V. NINANE, M. VAN DE CASTEELE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

11 mei 2017

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene

Juryrapport
Korte tekst

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Marc Daenen (specialist)
Liesje Eyckmans (huisarts)
Roger Kessler (specialist)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Philip Thibaut (huisarts)
Georges Tragas (specialist) Vicevoorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Evelyn Macken
Bruno Meunier

Vertegenwoordigers van de apothekers

Chantal Leirs
Lena Vandersteen

Vertegenwoordigers van de paramedici

Daniël Schuermans

Vertegenwoordigers van het publiek

Vic Nevelsteen
Tilly Tartaglia

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	1
INLEIDING.....	2
<i>i.1. Methodologie van de consensusvergadering</i>	<i>4</i>
<i>i.2. GRADE.....</i>	<i>5</i>
<i>i.3. Overzicht van de specialiteiten</i>	<i>5</i>
BESLUITEN	6
1. <i>Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw.....</i>	<i>6</i>
<i>Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd en verbeterd?.....</i>	<i>6</i>
<i>Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?</i>	<i>6</i>
1.1. <i>Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd?.....</i>	<i>6</i>
1.2. <i>Hoe kan de therapietrouw worden verbeterd?</i>	<i>8</i>
1.3. <i>Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?</i>	<i>9</i>
2. <i>Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw. Wat is het belang van het soort toedieningshulpmiddel voor de therapietrouw?</i>	<i>10</i>
3. <i>Voor astma: welke rol spelen de LAMA's bij de behandeling van astma? Werkzaamheid, veiligheid. ...</i>	<i>12</i>
3.1. <i>Werkzaamheid</i>	<i>12</i>
3.2. <i>Veiligheid.....</i>	<i>12</i>
4. <i>Voor astma: welke rol spelen de mab's (monoklonale antilichamen (anti-IgE of interleukine-5-neutraliserende stoffen)) bij de behandeling van astma? Werkzaamheid, veiligheid, behandelingsduur. .</i>	<i>13</i>
4.1. <i>Algemeen</i>	<i>13</i>
4.2. <i>Mepolizumab.....</i>	<i>14</i>
4.2.1. <i>Werkzaamheid.....</i>	<i>14</i>
4.2.2. <i>Veiligheid</i>	<i>14</i>
4.2.2. <i>Behandelingsduur.....</i>	<i>14</i>
4.3. <i>Omalizumab</i>	<i>14</i>
4.3.1. <i>Werkzaamheid.....</i>	<i>14</i>
4.3.2. <i>Veiligheid</i>	<i>14</i>
4.3.3. <i>Behandelingsduur.....</i>	<i>14</i>
5. <i>Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van astma? Werkzaamheid, veiligheid.</i>	<i>15</i>
5.1. <i>Werkzaamheid</i>	<i>15</i>
5.2. <i>Veiligheid.....</i>	<i>15</i>
6. <i>Voor astma: welke initiële chronische inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen; of moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet?</i>	<i>16</i>
6.1. <i>Welke initiële chronische inhalatie-behandeling?.....</i>	<i>16</i>
6.2. <i>Welke verhogingsstrategie?</i>	<i>17</i>
6.3. <i>Moet het gebruik van sommige geneesmiddelen worden stopgezet?</i>	<i>18</i>
7. <i>COPD: welke rol spelen de combinaties van inhalatiebronchodilatoren (vaste en andere) in vergelijking met monotherapieën?.....</i>	<i>19</i>
8. <i>COPD: welke rol spelen de combinaties van een (van de) inhalatiebroncho-dilator(en) met een inhalatie-corticosteroïde (ICS) (LAMA, LABA of beide, + ICS, al dan niet in vaste combinaties)......</i>	<i>20</i>
9. <i>Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van COPD? Werkzaamheid en veiligheid.</i>	<i>21</i>
10. <i>Voor COPD: welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?</i>	<i>22</i>

<i>11. Met betrekking tot astma en COPD: ongewenste effecten van inhalatiebehandelingen.....</i>	<i>24</i>
<i>Welke zijn de ernstige ongewenste effecten en welke nieuwe gegevens zijn er op dat vlak te vermelden (de laatste 5 jaar)?</i>	<i>24</i>
ALGEMEEN BESLUIT / AANBEVELINGEN	26

Lijst van gebruikte afkortingen

ACO(S)	Asthma-COPD Overlap (Syndrome)
ACQ	Asthma control questionnaire
ACT	Astma Controletest (Asthma Control Test)
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BSAR	Belgian Severe Astma Registry
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CFC	Chloorfluorkoolstof (Chlorofluorocarbon)
COPD	Chronisch obstructief longlijden (Chronic obstructive pulmonary disease)
DPI	Dry powder inhaler
EBM	Evidence Based Medecine
ECG	Electrocardiogram
FEV1	Forced expiratory volume in one second
HFA	Hydrofluoroalkaan (Hydrofluoroalkane)
ICS	Inhalatiecorticosteroiden (Inhaled corticosteroid)
L	Liter
LABA	Langwerkende bèta ₂ -agonist (Long-acting beta2-agonist)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
mab	Monoklonaal antilichaam (Monoclonal antibody)
mg	Milligram (10^{-3} g)
µg (mcg)	Microgram (10^{-6} g)
NKO	Neus-Keel-Oor
OCS	Orale corticosteroiden (Oral corticosteroid)
pMDI	Pressurized metered dose inhaler
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized controlled trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SABA	Short acting beta-2-agonist
SAE	Severe adverse event
SAMA	Short acting muscarinic antagonists
SC	Subcutaan
SGRQ	St George respiratory questionnaire
SMI	Soft mist inhaler
VCD	Vocal cord dysfunction
WHO	World Health Organization



Inleiding

Op donderdag 11 mei 2017 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene.

Deze consensusvergadering is de zevenendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Tijdens vorige consensusvergaderingen zijn de behandelingen van astma en COPD al aan bod gekomen: de vergadering van 27 maart 2001 handelde over "Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij astma" en die van 24 november 2001 over "Doelmatige behandelingen van COPD". Aangezien er echter nieuwe therapieën beschikbaar zijn gekomen ondertussen en er nieuwe ongewenste effecten voor bepaalde geneesmiddelen werden vastgesteld, vond het CEG het belangrijk om die oudere gegevens te actualiseren.

Tijdens deze consensusvergadering zullen we ons buigen over de klinisch relevante kwestie van de therapietrouw tijdens onderhoudsbehandelingen van COPD en astma: hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd? Hoe kan de therapietrouw worden verbeterd? Welke indicatoren moeten hiervoor worden gebruikt? Wat is het belang van een toedieningsvorm voor de therapietrouw? Kunnen er aanbevelingen worden gedaan betreffende de startbehandeling?

Op basis van literatuuronderzoek (met inbegrip van de huidige richtlijnen) en de commentaar van de zorgverleners-experten zullen wij vervolgens de behandelingen bespreken die meer recent zijn ingevoerd in het kader van de onderhoudsbehandeling van astma bij de volwassene: de anticholinergica met lange werkingsduur, de macroliden (voornamelijk azitromycine), de monoklonale antilichamen (anti-IgE of interleukine-5-neutraliserende stoffen). Welke rol spelen deze behandelingen in het therapeutisch schema, rekening houdende met de beschikbare evidentie rond doeltreffendheid, mogelijke ongewenste effecten, vergelijkingen met andere behandelingen?

Zo zullen ook de combinaties van inhalatiebronchodilatoren in geval van COPD worden besproken, alsook de combinatie ervan met inhalatiecorticosteroiden en een langdurige antibioticabehandeling, met de nadruk op de aangetoonde doeltreffendheid, de (meest recent) vastgestelde ongewenste effecten, de initiële therapeutische keuze en de aan te bevelen therapeutische verhogingsstrategie.

Net als de vorige consensusvergaderingen die het RIZIV en het CEG hebben georganiseerd, spitst ook deze consensusvergadering zich vooral toe op de eerstelijnsgezondheidszorg, maar is ze, gezien het onderwerp, ook van toepassing voor pneumologen, internisten en geriateren, om aldus een betere samenwerking tot stand te brengen tussen alle artsen die dergelijke geneesmiddelen voorschrijven. De diagnostische evaluaties of de follow-up van de behandelingen die in het ziekenhuis moeten plaatsvinden, zullen derhalve niet worden besproken.

Sommige onderwerpen zullen bij gebrek aan tijd bewust niet (of in mindere mate) aan bod komen, onder andere de voorwaarden inzake tabaksontwenning die essentieel is voor de behandeling van respiratoire aandoeningen, en het Asthma-COPD Overlap (Syndrome) (ACO(S)) waarvoor geen definitie of universele consensus bestaat. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een

beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht. Dergelijke publicaties kunnen, indien nodig, wel aan bod komen tijdens de voordrachten van de deskundigen (of aangekondigd indien nog niet verschenen op het moment van de consensusvergadering).

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).

Die volledige tekst bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of deskundigen.

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medecine* (EBM).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 11 mei 2017. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 11 mei 2017 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw

Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd en verbeterd?

Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?

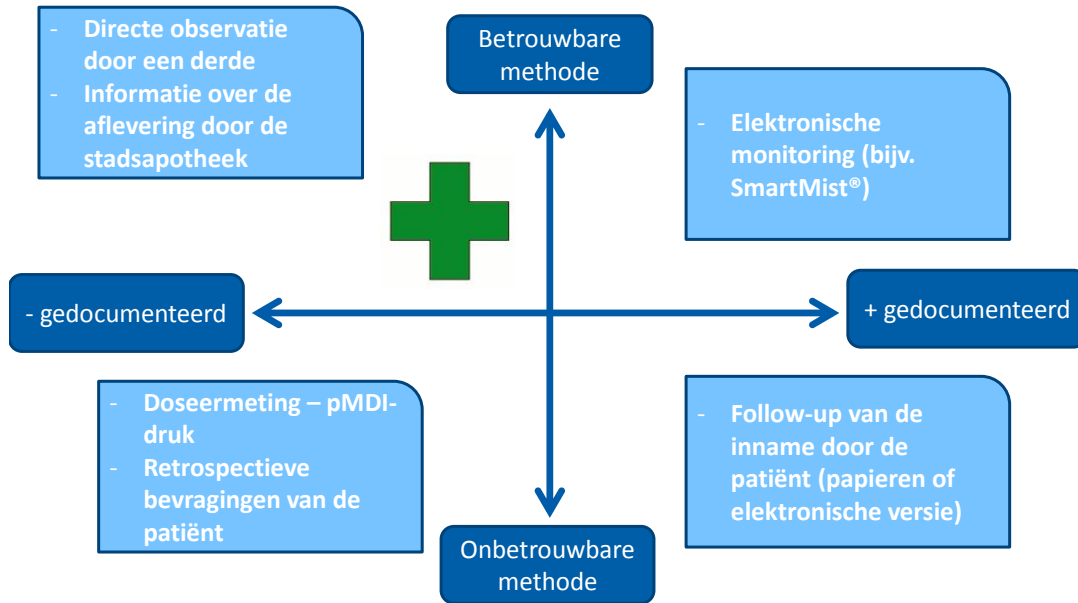
Het gebrek aan therapietrouw blijft een belangrijk probleem. Volgens een rapport van de WHO zou het aantal chronisch zieken dat zijn behandeling volgt zoals het moet, slechts 50% bedragen. Deze verminderde therapietrouw heeft verschillende negatieve klinische en economische gevolgen, niet alleen individueel maar ook op maatschappelijk vlak (verminderde kwaliteit van leven, hogere morbiditeit, hogere gezondheidsuitgaven, meer hospitalisaties, ...). (*expert opinion*)

1.1. Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd?

Er bestaan verschillende directe en indirecte methoden om de therapietrouw te evalueren. Deze methoden zijn bijvoorbeeld controle van de voorschriften, controle van het verbruik van geneesmiddelen (bijv. wat werd afgehaald in de apotheek), bevraging van de patiënt, observatie van de inhalatie, gevalideerde vragenlijsten rond symptomen (ACT, ...),



Hoe de therapietrouw evalueren?



Vrijens et al. Methods for measuring, enhancing, and accounting for medication adherence in clinical trials. Clin Pharmacol Ther 2014; 95(6): 617-626
- courtesy slide prof. Dobbels, KU Leuven -

14

(Bron: presentatie Artoisenet)

Om een goed beeld van de therapietrouw te verkrijgen, is een samenwerking tussen de verschillende zorgverstrekkers (artsen, apothekers, verpleegkundigen, ...) en de betrokkenheid en de medewerking van de patiënt zeer belangrijk, eventueel via digitale netwerking (*richtlijnen, sterke aanbeveling, GRADE C*).

Verschillende richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) raden aan om bij het inschatten van de therapietrouw te vertrekken van een empathische, niet beoordelende vraag. Een specifieke vragenlijst voor de evaluatie van therapietrouw aan inhalatiemiddelen is beschikbaar voor astma en COPD (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

**TABEL 1. Vragenlijst therapietrouw**

An erratic and deliberate non-adherent behavioral pattern was defined in the presence of scores ≤ 24 for items #1 to #5 and items #6 to #10, respectively. The unwitting pattern was defined in the presence of a score 1 in at least one of the #11 or #12 items of the questionnaire.

TABLE 1. DESCRIPTION OF TEST OF THE ADHERENCE TO INHALERS (TAI) QUESTIONNAIRE						
<i>Patient domain: questions, responses (scores)</i>					Score	
1. During the last 7 days, how many times did you forget to take your usual inhalers?						
All (1)	More than half (2)	Approximately a half (3)	Less than half (4)	None (5)	1 to 5	
2. Do you forget to take inhalers?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
3. When you feel good about your illness, do you stop taking your inhalers?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
4. When you are on vacation or weekend, do you stop taking your inhalers?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
5. When you are nervous or sad, do you stop taking your inhalers?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
6. Do you stop taking your inhalers because of fear of side effects?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
7. Do you stop taking your inhalers because of considering they are useless to treat your condition?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
8. Do you take fewer inhalations than those prescribed by your doctor?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
9. Do you stop taking your inhalers because you believe they interfere with your everyday or working life?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
10. Do you stop taking your inhalers because you have difficulties to pay them?						
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5	
<i>Health care professional domain: questions, responses (scores)</i>						
11. Does the patient remember the prescribed regimen (dose and frequency)? (checking the medical record)						
No (1)	Yes (2)				1 or 2	
12. The technique of using the evaluated inhaler device by the patient is* (checking the inhalation technique)						
With critical mistakes (1)				Without critical mistakes (2)		1 or 2

*Critical mistakes: 1. Pressure metered dose inhalers (pMDIs): do not remove the cover, do not hold the inhaler in a vertical position, firing the device before beginning inspiration, inhalation stopped, inhalation too fast, incorrect insertion of MDI into the inhaler camera, several device firing in the same inhalation, no breath hold after inhalation, cough during inhalation. 2. Dry power inhalers (DPIs): do not open the inhaler, do not prime properly, place the device down after preparation of the dose (before inhalation), blow into the device before inhalation, inhalation not deeply and forcefully, no breath hold after inhalation.

Elke methode heeft zijn voor- en nadelen. Best worden er, afhankelijk van elke individuele situatie, verschillende methoden gecombineerd om een goed beeld van de therapietrouw van de patiënt te verkrijgen (*expert opinion*).

1.2. Hoe kan de therapietrouw worden verbeterd?

De meeste interventies om therapietrouw te verbeteren zijn multifacettair, en richten zich op verschillende aspecten van de behandeling. Een verbetering van therapietrouw wordt meestal subjectief door de patiënt aangegeven, maar wordt niet altijd vastgesteld door middel van objectieve meetbare klinische parameters.

Uit de literatuur blijkt dat voor patiënten met COPD, de meeste interventies een betere therapietrouw bereikten, met soms minder hospitalisaties.

Verschillende acties kunnen ondernomen worden. Door de reden van de therapie-ontrouw te proberen achterhalen, zou een meer gerichte interventie opgestart kunnen worden (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

Er zijn aanwijzingen uit literatuurgegevens dat een goede informatie en opleiding zouden leiden tot een betere therapietrouw van de patiënt. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)



De middelen die voorgesteld worden door de deskundigen en door de literatuur bestaan onder meer uit kennis van alle zorgvestrekkers over de verschillende beschikbare apparaten, en uniforme richtlijnen over de inhalatietechnieken.

Informatie en educatie van de patiënt zijn belangrijk: een educatiemoment voor de patiënt, aangepast aan zijn situatie (dus geïndividualiseerd) en een opleiding voor de patiënt rond zijn inhalatietechniek (bijv. via checklist) dragen bij aan een goede therapietrouw. Herhaling van de boodschap, door elke betrokken zorgverstreker is noodzakelijk (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

Een voorbeeld van informatie voor de patiënt is de informatie rond de inhalatietherapie, volgens het type apparaat, opgesteld door de Belgische Vereniging voor Pneumologie Verpleegkundigen, in samenwerking met de Belgische Vereniging voor Pneumologie. Ze is [hier](#) beschikbaar.

Een interventie door de apotheker zou nuttig kunnen zijn om de inhalatietechniek bij patiënten met astma te verbeteren, maar er zijn meer studies nodig om de impact op de klinische eindpunten en therapietrouw te evalueren. Bij COPD leidt het engagement van de apotheker als zorgverlener in het kader van een geïntensiveerde en gestructureerde behandeling tot een beter gebruik van de inhalatiegeneesmiddelen, een betere naleving/kennis van de behandeling en ook tot een vermindering van het aantal hospitalisaties door exacerbaties.

Een opvolging van een symptoomcontroletest en van de frequentie van gebruik van kortwerkende bronchodilatoren zouden een indicatie kunnen geven over het effect van dit soort interventies op de controle van astma (*expert opinion*).

Het is belangrijk om initiatieven op te starten of te gebruiken die de communicatie en de transfer van informatie tussen de verschillende zorgverstrekkers verbeteren. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Op basis van het advies van de deskundige raadt de jury aan om de samenwerking tussen de zorgverstrekkers te verbeteren, en te werken met een centraal patiëntendossier dat door verschillende zorgverstrekkers gedeeld kan worden en dat relevante informatie bevat. (*Sterke aanbeveling*)

De jury meent dat de huidige elektronische mogelijkheden maximaal uitgewerkt en gebruikt moeten worden (eHealth, Vidis, Sumehr, Vitalink, Gedeeld Farmaceutisch Dossier, ...). (*Sterke aanbeveling*)

1.3. Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?

De jury sluit zich aan bij het mondelinge antwoord van een deskundige dat een opvolging van een symptoomcontroletest en van de frequentie van gebruik van kortwerkende bronchodilatoren een indicatie zouden kunnen geven over het effect van de interventies op de controle van astma. Alle betrokken actoren/hulpverleners hebben hier hun rol op te nemen.



2. Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw. Wat is het belang van het soort toedieningshulpmiddel voor de therapietrouw?

Het correcte gebruik van het inhalatiesysteem is belangrijk. Uit gegevens van de deskundige blijkt dat fouten in gebruik frequent kunnen voorkomen, en kunnen leiden tot exacerbaties en hospitalisatie bij COPD-patiënten.

Tabel 2. Fouten inhalatiesysteem

TABLE 2 Error summary by system							
	Breezhaler®	Diskus®	Handihaler®	pMDI	Respimat®	Turbuhaler®	Total [#]
Devices n	876	452	598	422	625	420	3393
No error	36.5 [33.3–39.7]	29.2 [25.0–33.4]	10.7 [8.2–13.5]	16.4 [12.8–19.9]	23.0 [19.7–26.3]	30.5 [26.1–34.9]	25.3 [23.6–26.7]
Device-independent errors	53.5 [50.2–56.8]	50.9 [46.3–55.5]	54.8 [50.9–58.8]	53.8 [49.0–58.5]	56.8 [52.9–60.7]	51.9 [47.1–56.7]	53.8 [52.2–55.5]
Device-dependent errors	15.4 [13.0–17.8]	29.2 [25.0–33.4]	75.3 [71.8–78.7]	70.1 [65.8–74.5]	50.6 [46.6–54.5]	32.1 [27.7–36.6]	43.1 [41.5–44.8]
At least one critical error	15.4 [13.0–17.8]	21.2 [17.5–25.0]	29.3 [25.6–32.9]	43.8 [39.1–48.6]	46.9 [43.0–50.8]	32.1 [27.7–36.6]	30.0 [28.5–31.6]

Data are presented as % [95% CI], unless otherwise indicated. pMDI: pressurised metered-dose inhaler. [#]: total number of evaluated devices.

Er zijn verschillende inhalatiesystemen op de markt, die allen een verschillende techniek vereisen om ze correct te gebruiken.

De jury raadt aan om de keuze voor het inhalatiesysteem aan te passen aan de karakteristieken van de patiënt (*GRADE C, sterke aanbeveling*). De jury verwijst naar het ERS/ISAM Task Force Report, ook overgenomen door de ADMIT workgroup inhalatie educatie en voorgesteld door de deskundige:

Figuur 1. Keuze van een aangepast inhalatiesysteem in functie van de inademings- en coördinatiemogelijkheden van de patiënt

Goede coördinatie	Slechte coördinatie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Inspiratoir debiet ≥ 30 L/minuut <ul style="list-style-type: none"> • pMDI+/- kamer • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • DPI • SMI ○ Inspiratoir debiet < 30 L/minuut <ul style="list-style-type: none"> • pMDI+/- kamer • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • SMI 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inspiratoir debiet ≥ 30 L/minuut <ul style="list-style-type: none"> • pMDI + KAMER • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • DPI • (SMI) ○ Inspiratoir debiet < 30 L/minuut <ul style="list-style-type: none"> • pMDI + KAMER • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • (SMI) • Vernevelingsapparaat

Elk apparaat heeft zijn voor- en nadelen, maar er zijn geen gegevens over een verschil in therapietrouw tussen de verschillende apparaten. Het is ook niet gekend of de verschillende apparaten een verschillend significant klinisch resultaat zouden geven bij correct gebruik ervan. (*Expert opinion*)



Volgens de literatuur van de bibliografiegroep zou een inhalator die verschillende geneesmiddelen combineert of hetzelfde type van inhalator voor verschillende geneesmiddelen, de therapietrouw kunnen bevorderen en fouten kunnen verminderen.

De jury raadt aan om deze aanbevelingen te volgen.

De jury raadt aan om, op basis van de opinie van de deskundige, de patiënt mee te betrekken bij de keuze van het apparaat en rekening te houden met de kosten van de behandeling.

De deskundige raadt ook aan om behandelingen te gebruiken die terugbetaald zijn door de Belgische ziekteverzekering.



3. Voor astma: welke rol spelen de LAMA's bij de behandeling van astma? Werkzaamheid, veiligheid.

Hoewel het toevoegen van tiotropium aan ICS + LABA voornamelijk de longfunctie verbetert en slechts geringe effecten heeft op AQLQ en exacerbatie, volgt de jury de mening van de deskundige en gaat hij akkoord met de aanbevelingen in GINA 2016 step 5 (nl. tiotropium als mogelijke add-on therapie bij volwassen patiënten met ernstig astma dat niet onder controle is ondanks een onderhoudsbehandeling met matige-tot-hoge doses inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende bèta₂-agonisten (LABA)). *(Grade A, sterke aanbeveling)*

3.1. Werkzaamheid

Het toevoegen van tiotropium aan ICS + LABA verbetert voornamelijk de longfunctie (o.a. trough FEV1), de symptomen en de astmacontrole (ACQ), doch heeft slechts geringe effecten op AQLQ en exacerbaties (ernstige exacerbaties behandeld met orale corticosteroiden (OCS) en/of exacerbaties die een hospitalisatie vereisen). De beste kandidaten voor add-on therapie met tiotropium bovenop ICS + LABA (dus triple inhalatietherapie: ICS + LABA + LAMA) zijn dus symptomatische astma patiënten met blijvende luchtwegobstructie en/of hyperinflatie bij longfunctie onderzoek.

3.2. Veiligheid

De veiligheid van tiotropium is goed, zowel bij COPD als bij astma. De twee belangrijkste contra-indicaties voor LAMA's (inclusief tiotropium) zijn ten eerste manifeste benigne prostaathypertrofie - wegens risico op acute urineretentie; en ten tweede gesloten hoek glaucoom – wegens risico op acute opstoot van glaucoom.



4. Voor astma: welke rol spelen de mab's (monoklonale antilichamen (anti-IgE of interleukine-5-neutraliserende stoffen)) bij de behandeling van astma? Werkzaamheid, veiligheid, behandelingsduur.

4.1. Algemeen

De jury besluit dat mab's enkel door de specialist mogen worden voorgeschreven. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

Mab's zijn enkel geïndiceerd bij ernstig en ongecontroleerd astma. Tot deze diagnose kan men pas komen na minstens 6 maanden opvolging van de patiënt. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Volgende factoren voor ongecontroleerd astma moeten eerst worden uitgesloten:

1. gebrekkige therapietrouw (compliance / adherence) t.o.v. de onderhoudsbehandeling met ICS (of ICS met LABA);
2. foute inhalatietechniek (incorrect gebruik van de inhalatoren);
3. roken: actief en/of passief roken vermindert significant de werkzaamheid en doeltreffendheid van ICS bij patiënten met astma;
4. persisterende blootstelling aan allergenen bij allergisch astma: zowel thuis (huisdieren zoals katten), als op het werk (beroepsastma zoals bakkersastma)
5. beroepsastma: zowel occupational astma (astma dat veroorzaakt wordt door het werk), als work-aggravated astma (voorafbestaand astma dat verergert op het werk)
6. negatieve invloed van comorbiditeiten zoals chronische rhinosinusitis, neuspoliepen, gastro-oesofageale reflux, obesitas ...
7. incorrecte diagnose: bij ongecontroleerd "astma" moeten andere aandoeningen zoals COPD, bronchiëctasieën, hoge luchtwegobstructie, vocal cord dysfunction (VCD) en dysfunctional breathing (angst) uitgesloten worden

De jury is van mening dat het nuttig zou kunnen zijn dat alle patiënten met ernstig en ongecontroleerd astma, die al een behandeling met mab's krijgen, worden ingeschreven in een BSAR-register (Belgian Severe Astma Registry). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury volgt de richtlijnen met betrekking tot de keuze van mab dat wordt voorgeschreven, afhankelijk van het fenotype van astma waaraan de patiënt lijdt (*GRADE A, sterke aanbeveling*): mepolizumab kan overwogen worden, volgens één richtlijn (GINA 2016), bij ernstige eosinofiele astma. Omalizumab kan volgens drie richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016, NHG ASTMA 2015) overwogen worden bij patiënten met ernstig allergisch astma.

Zolang er geen verdere wetenschappelijke gegevens zijn, wordt aangeraden deze beide mab's nooit simultaan toe te dienen bij eenzelfde patiënt. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



4.2. Mepolizumab

4.2.1. Werkzaamheid

Mepolizumab doet het aantal exacerbaties significant afnemen, met ook een significante vermindering van het aantal ziekenhuisopnames, bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma. Daarnaast geeft het een significante verbetering van de levenskwaliteit (SGRQ en ACQ).

Bij ernstig corticodependent eosinofiel astma (SIRIUS-studie) werd aangetoond dat add-on therapie met mepolizumab toelaat om de dosis OCS significant af te bouwen in vergelijking met placebo. Ook hier ziet men een afname van de exacerbatie rate met mepolizumab (ondanks lagere dosis OCS in de mepolizumab groep).

4.2.2. Veiligheid

In de fase 3 RCTs was er geen significant verschil in adverse events en Severe adverse events (SAE) tussen mepolizumab en placebo. De veiligheid van mepolizumab lijkt dus goed.

4.2.2. Behandelingsduur

Vermoedelijk vertonen anti-IL5 monoklonale antilichamen geen disease-modifying effecten. Dit impliceert dat voor de meeste patiënten met ernstig eosinofiel astma een langdurige add-on behandeling met mepolizumab bovenop hoge doses ICS + LABA zal nodig zijn; en dat deze patiëntenpopulatie cumulatief zal toenemen.

4.3. Omalizumab

4.3.1. Werkzaamheid

Add-on therapie met omalizumab bij patiënten met ernstig allergisch astma doet het aantal ernstige exacerbaties en spoedopnames significant dalen. Tevens is er een significante verbetering van de levenskwaliteit (ACQ en AQLQ).

4.3.2. Veiligheid

Gezien er een (zeldzaam; <0,2%) risico op anafylaxie is na SC toediening van omalizumab, moet de patiënt gedurende minstens 30 minuten na toediening gemonitord worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

4.3.3. Behandelingsduur

De XPORT-studie suggereert dat in een subgroep van patiënten met ernstig allergisch astma de behandeling met omalizumab zou kunnen gestopt worden, doch momenteel beschikken we niet over de nodige accurate voorspellende factoren. Dit impliceert dat voor de meeste patiënten met ernstig allergisch astma een langdurige add-on behandeling met omalizumab bovenop hoge doses ICS + LABA zal nodig zijn; en dat deze patiëntenpopulatie cumulatief zal toenemen.



5. Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van astma? Werkzaamheid, veiligheid.

5.1. Werkzaamheid

Geen enkele richtlijn beveelt langdurig gebruik van macroliden aan.

De jury kan op basis van de huidige literatuur het langdurig gebruik van macroliden niet aanbevelen. (*GRADE C (Low to very low), zwakke aanbeveling*)

De deskundige is van mening dat azithromycine een plaats heeft bij de behandeling van neutrofiel astma (AZISAST-studie). Hij vermeldde een studie (AMAZES) die zal verschijnen in The Lancet in juni 2017 met veelbelovende resultaten. Aangezien de jury op datum van deze consensusconferentie (11 mei 2017) nog niet over deze resultaten beschikt, konden hier nog geen aanbevelingen over geformuleerd worden.

5.2. Veiligheid

Gezien het verhoogd risico op cardiale toxiciteit (hartritmestoornissen, torsades de pointes) bij het gebruik van macroliden is het aangewezen om zeker bij patiënten met een verlengd QT interval (genetisch/familiaal, of uitgelokt door andere medicaties/polyfarmacie) macroliden niet te gebruiken. De jury raadt in ieder geval een ECG aan voor de eerste aflevering van een macrolide. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Gastro-intestinale klachten kunnen optreden, doch verbeteren meestal bij toediening van lagere dosissen (bijv. azithromycine 250 mg 1 tablet 3x per week). Ototoxiciteit (doofheid) is een zeldzame bijwerking, die reversibel is bij tijdig stoppen van de behandeling met azithromycine.

Gezien chronisch gebruik van antibiotica resistentievorming van bacteriën uitlokt, en gezien astma een zeer prevalentie aandoening is, is een restrictief gebruik van azithromycine bij patiënten met astma aangewezen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



6. Voor astma: welke initiële chronische inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen; of moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet?

6.1. Welke initiële chronische inhalatie-behandeling?

De jury volgt de richtlijnen: namelijk starten met een lage dosis ICS. Voor de doseringen verwijzen we naar de GINA 2017 tabel (pagina 44, box 3-6).

Tabel 3. Lage, gemiddelde en hoge dagelijkse doses van ICS volgens GINA 2017

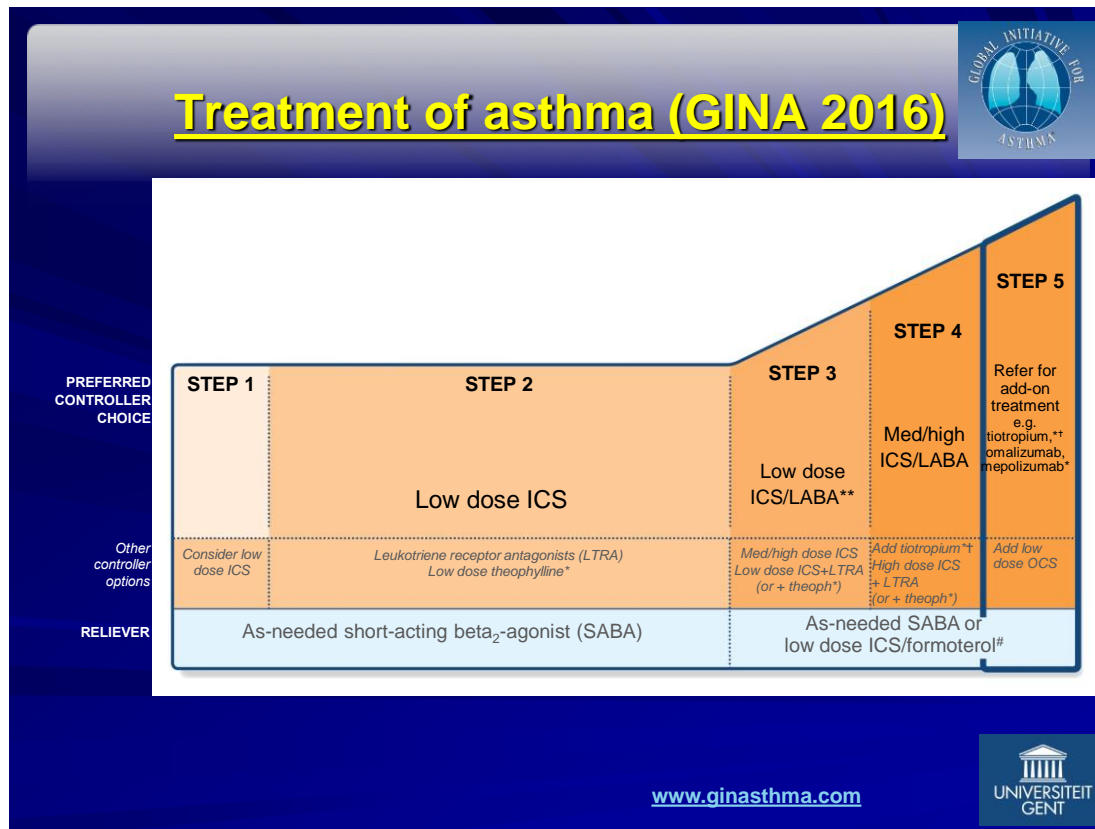
Adults and adolescents (12 years and older)			
Drug	Daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000
Children 6-11 years (for children 5 years and younger, see Box 6-6, p. 112)			
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebules)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone furoate (DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
Fluticasone propionate (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoate	110	≥220-<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400-800	>800-1200	>1200

CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant; n.a.: not applicable * Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.

6.2. Welke verhogingsstrategie?

De jury volgt de GINA-richtlijnen.

Figuur 2. Behandeling van astma (GINA 2016) (bron: presentatie van Prof. Brusselle)



Opgelet: ook hier geldt het principe dat men bij het verhogen van de dosis eerst moet nagaan of het astma ongecontroleerd is, meestal te wijten aan één of meerdere van volgende factoren:

1. gebrekkige therapietrouw (compliance / adherence) t.o.v. de onderhoudsbehandeling met ICS (ICS met LABA);
2. foute inhalatietechniek (incorrect gebruik van de inhalatoren);
3. roken: actief en/of passief roken vermindert significant de werkzaamheid en doeltreffendheid van ICS bij patiënten met astma;
4. persisterende blootstelling aan allergenen bij allergisch astma: zowel thuis (huisdieren zoals katten), als op het werk (beroepsastma zoals bakkersastma)
5. beroepsastma: zowel occupational astma (astma dat veroorzaakt wordt door het werk), als work-aggravated astma (voorafbestaand astma dat verergert op het werk)
6. negatieve invloed van comorbiditeiten zoals chronische rhinosinusitis, neuspoliepen, gastro-oesofageale reflux, obesitas ...
7. incorrecte diagnose: bij ongecontroleerd "astma" moeten andere aandoeningen zoals COPD, bronchiëctasieën, hoge luchtwegobstructie, vocal cord dysfunction (VCD) en dysfunctional breathing (angst) uitgesloten worden.



6.3. Moet het gebruik van sommige geneesmiddelen worden stopgezet?

Alle richtlijnen zijn van mening dat er een step down strategie moet gehanteerd worden wanneer het astma 3 maanden onder controle is en er geen risicofactoren zijn voor exacerbatie. De jury gaat hiermee akkoord. (GINA 2017 pag. 23, box 1-5)

Tabel 4. "How to step down controller treatment to help confirm the diagnosis of asthma" volgens GINA 2017

1. Assess
<ul style="list-style-type: none">• Document the patient's current status including asthma control (Box 2-2, p.29) and lung function. If the patient has risk factors for asthma exacerbations (Box 2-2B), do not step down treatment without close supervision.• Choose a suitable time (e.g. no respiratory infection, not going away on vacation, not pregnant).• Provide a written asthma action plan (Box 4-2, p.77) so the patient knows how to recognize and respond if symptoms worsen. Ensure they have enough medication to resume their previous dose if their asthma worsens.
2. Adjust
<ul style="list-style-type: none">• Show the patient how to reduce their ICS dose by 25-50%, or stop extra controller (e.g. LABA, leukotriene receptor antagonist) if being used (Box 3-7, p.49)• Schedule a review visit for 2-4 weeks.
3. Review response
<ul style="list-style-type: none">• Repeat assessment of asthma control and lung function tests in 2-4 weeks (Box 1-2, p.17).• If symptoms increase and variable airflow limitation is confirmed after stepping down treatment, the diagnosis of asthma is confirmed. The controller dose should be returned to the lowest previous effective dose.• If, after stepping down to a low dose controller treatment, symptoms do not worsen and there is still no evidence of variable airflow limitation, consider ceasing controller treatment and repeating asthma control assessment and lung function tests in 2-3 weeks, but follow the patient for at least 12 months.

Aanvullingen van de deskundige:

Het gebruik van **bèta-blokkers**, en voornamelijk niet-cardioselectieve bèta-blokkers, is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig en/of ongecontroleerd astma. Dit geldt niet alleen voor perorale bèta-blokkers, doch ook voor bèta-blokkers onder de vorm van oogdruppels.

Het chronisch gebruik van kortwerkende bronchodilatoren (**kortwerkende bèta₂-agonisten: SABA**) moet absoluut vermeden worden. Dit geldt zowel voor de vernevelingstoestellen (aërosoltoestellen), als voor de puffers met SABA (salbutamol, Ventolin, Duovent, Combivent ...). Deze snelwerkende rescue medicaties dienen door patiënten met astma uitsluitend in geval van nood (bij dyspneu) gebruikt te worden: hoe minder (frequent), hoe beter. Idealiter heeft een astmapatiënt geen rescue medicatie nodig (hoogstens eenmaal per week). Uitzonderingen zijn het profylactisch gebruik van SABA voor het sporten; en het - kortstondig - gebruik van SABA ter behandeling van een acute astma-aanval.

Het gebruik van langwerkende bronchodilatoren (**langwerkende bèta₂-agonisten: LABA**) als **monotherapie (zonder ICS)** is bij patiënten met astma uit den boze. Chronisch gebruik van LABA monotherapie (salmeterol, formoterol; indacaterol, vilanterol, olodaterol) (zonder ICS) verhoogt significant het risico op ernstige astma-aanvallen en astma-dood. Daarom moet bij een astmapatiënt een LABA steeds gecombineerd worden met een ICS in één en hetzelfde apparaat.



7. COPD: welke rol spelen de combinaties van inhalatiebronchodilatoren (vaste en andere) in vergelijking met monotherapieën?

De combinatietherapie LABA + LAMA heeft voordelen t.o.v. de monocomponenten LABA of LAMA op gebied van FEV1, levenskwaliteit en symptomen. Het klinische belang van deze voordelen is echter onduidelijk.

Er is géén duidelijk bijkomend effect van combinatietherapie LABA + LAMA t.o.v. de monocomponenten LABA of LAMA op belangrijke outcome-parameters zoals hospitalisaties en mortaliteit.

Alhoewel het effect van de combinatie LABA + LAMA in vergelijking met de monocomponenten (LABA of LAMA) op de exacerbatiefrequentie op dit moment nog onvoldoende is aangetoond, raden de belangrijkste richtlijnen de combinatietherapie LABA + LAMA aan bij patiënten die blijvende exacerbaties doen onder monotherapie met LAMA of LABA. Gezien het ontbreken van evidentie kan de jury hier geen concrete aanbeveling doen. Op basis van expertadvies stelt de jury voor de richtlijnen (GOLD) te volgen, in afwachting van verdere evidentie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury raadt aan getrapt voor te schrijven (eerst LAMA of LABA, en - bij onvoldoende therapeutisch effect - in tweede tijd pas de combinatietherapie LABA + LAMA) (*expert opinion*). Dit is conform de geldende richtlijnen en kosteneffectiever. In vraag 10 wordt hier verder op ingegaan.



8. COPD: welke rol spelen de combinaties van een (van de) inhalatiebroncho-dilator(en) met een inhalatie-corticosteroïde (ICS) (LAMA, LABA of beide, + ICS, al dan niet in vaste combinaties).

De combinatiepreparaten **ICS + LABA** hebben een gunstig effect op exacerbatiefrequentie en FEV1 wanneer vergeleken met hun monocomponenten. Op mortaliteit en hospitalisatiefrequentie is er vermoedelijk geen effect. Tussen de verschillende producten van dezelfde klasse zijn er vermoedelijk geen significante verschillen (zgn. 'klasse-effect').

De huidige evidentie vindt een verhoogd risico van pneumonie, die consistent is bij gerandomiseerde en observationele data, bij het gebruik van ICS in COPD.

Er is te weinig evidentie om zich uit te spreken over een risicoverschil tussen verschillende inhalatiecorticosteroïden, over of het risico dosisdependent is, en over of er een invloed is van de gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen (bijv. LABA) op het risico van pneumonie.

De combinatiepreparaten **LABA + LAMA** lijken beter te scoren dan ICS + LABA op gebied van FEV1, maar niet op gebied van levenskwaliteit, symptomen en hospitalisaties. Het effect op exacerbatiefrequentie is nog onduidelijk.

Triple therapie scoort beter dan LAMA op gebied van FEV1, exacerbaties, hospitalisaties, levenskwaliteit. Of triple therapie ook beter scoort dan LABA + LAMA of dan LABA + ICS, is nog onduidelijk. Anderzijds heeft afbouwen van triple therapie naar LABA + LAMA een FEV1-daling tot gevolg (WISDOM-studie), evenwel zonder toename van dyspnoe of toename van exacerbatiefrequentie. Gezien het ontbreken van evidentie kan de jury hier geen concrete aanbeveling doen betreffende triple therapie.

Op basis van expertadvies, stelt de jury voor:

1. de 'getrapte' aanpak te volgen (cfr. vraag 10).
2. het opstarten van ICS te reserveren voor patiënten met exacerbaties.
3. het stoppen (in afbouwschema) van ICS te overwegen bij stabiele patiënten zonder historiek van exacerbaties. Op een mondeling gestelde vraag antwoordde de deskundige (Janssens) dat deze patiënten ook een niet té slechte longfunctie mogen hebben.



9. Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van COPD? Werkzaamheid en veiligheid.

De jury stelt vast dat niet alle majeure richtlijnen het chronisch gebruik van macroliden aanbevelen. De jury besluit dat een langdurige behandeling met macroliden te overwegen is als strategie ter voorkomen van exacerbaties bij COPD-patiënten die herhaalde exacerbaties blijven vertonen ondanks optimale (triple) therapie en rookstop. (*GRADE B, zwakke aanbeveling*)

De jury sluit zich eveneens aan bij de richtlijnen die stellen dat chronisch gebruik van macroliden niet wordt aanbevolen in de eerste lijn (NHG COPD 201, VA/DoD 2014) en besluit dat het starten van dergelijke behandeling voorbehouden moet blijven voor pneumologen.

De juiste dosering en de ideale duur van de behandeling zijn nog onduidelijk.

De aanbevelingen van de jury gelden enkel voor azithromycine; de wetenschappelijke gegevens over de andere macroliden (die overigens ook meer kans op ongewenste effecten hebben) zijn immers veel beperkter.

Aandacht moet geschonken worden aan ongewenste effecten; vooral mogelijke cardiale toxiciteit (QT-verlenging) moet uitgesloten worden met een ECG voor de start van de behandeling. Het is echter onduidelijk of dit bij elke patiënt moet gebeuren, of enkel bij de patiënten met meerdere risicofactoren (op QT-verlenging).

De jury herhaalt dan ook zijn standpunt verwoord in hoofdstuk 5.3.2 over 'Veiligheid': Gezien het verhoogd risico op cardiale toxiciteit (hartritmestoornissen, torsades de pointes) bij het gebruik van macroliden is het aangewezen om zeker bij patiënten met een verlengd QT interval (genetisch/familiaal, of uitgelokt door andere medicaties/polyfarmacie) macroliden niet te gebruiken. De jury raadt in ieder geval een ECG aan voor de eerste aflevering van een macrolide. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



10. Voor COPD: welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?

Op basis van expertadvies, besluit de jury dat de huidige GOLD-richtlijnen betreffende therapie het meest kwalitatief en up-to-date (ook jaarlijks bijgewerkt) zijn, en best gevolgd worden (*sterke aanbeveling*).

De eerste stap in de onderhoudsbehandeling is een langwerkende bronchodilator: LABA of LAMA, met een voorkeur voor LAMA bij exacerbaties (*GRADE A, sterke aanbeveling*).

Als tweede stap volgt dan best, bij onvoldoende effect op symptoomcontrole of op de exacerbatiefrequentie, een step-up naar LABA + LAMA (*GRADE A (symptomen) – GRADE C (exacerbaties), sterke aanbeveling*).

De derde stap is de triple therapie LABA + LAMA + ICS (*GRADE A, sterke aanbeveling*).

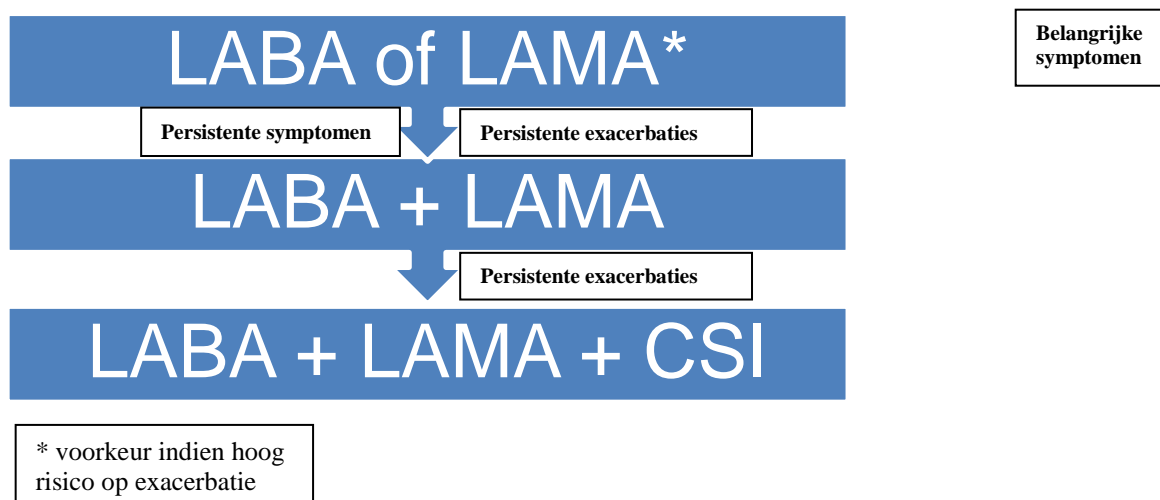
Bij patiënten op triple therapie die klinisch stabiel zijn, zonder exacerbaties, en met een niet té slechte longfunctie kan, in een afbouwschema, het stoppen van ICS overwogen worden.

In een vierde stap moet bij blijvende klachten en exacerbaties in eerste instantie een herevaluatie gebeuren en kunnen

- Azithromycine (cfr. vraag 9)
- Roflumilast (niet terugbetaald in België)
- Steroid withdrawal

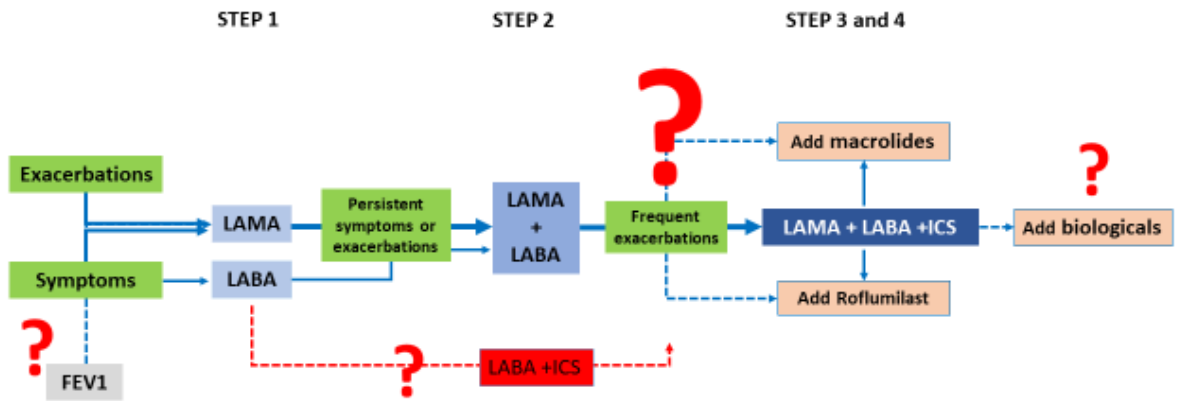
overwogen worden.

Figuur 3. Voorstel van farmacologisch therapeutisch algoritme van de behandeling van COPD wanneer de dyspneu niet occasioneel is



Figuur 4. Inhalatiebehandeling en therapeutische verhogingsstrategie bij COPD

Welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er gekozen worden bij COPD ?



Personal opinion WJ – therapeutic strategy



11. Met betrekking tot astma en COPD: ongewenste effecten van inhalatiebehandelingen

Welke zijn de ernstige ongewenste effecten en welke nieuwe gegevens zijn er op dat vlak te vermelden (de laatste 5 jaar)?

Moeilijkheden bij de interpretatie van gegevens

Volgens de deskundige treden sommige ongewenste effecten slechts op na langdurige behandeling, met name wat betreft de klinische manifestaties (soms meer dan 10 jaar!). De RCT's zijn uitgevoerd over veel kortere perioden want ze analyseren vooral het farmacologisch effect van de geneesmiddelen en de evaluatie van "ongewenste effecten" is niet hun doel. Sommige comorbiditeiten zijn ook uitsluitingsfactoren bij de selectie van de patiënten en het optreden van ongewenste effecten kan geminimaliseerd worden. Volgens de deskundige vormen de RCT's dus geen goed hulpmiddel voor evaluatie en moet men zich vooral baseren op retrospectieve observationele studies. Geassocieerde behandelingen (bijv. orale corticosteroiden) kunnen ook bijdragen tot het optreden van ongewenste effecten hetgeen het moeilijk maakt om de ongewenste effecten die eigen zijn aan de inhalatoren te evalueren.

Tevens worden in de publicaties niet altijd alle ongewenste effecten beschreven, maar vooral deze die belangrijk zijn in het kader van het protocol en van de primaire/secundaire eindpunten. (*Expert opinion*)

Betreffende inhalatiecorticosteroiden (ICS)

De geraadpleegde studies suggereren een toegenomen risico op pneumonie bij het gebruik van ICS bij COPD. Volgens de deskundige wijzigt deze verhoging echter niets aan de risico/batenverhouding van het gebruik van ICS bij COPD. Volgens hem is het mogelijk dat het optreden van pneumonie gecorreleerd is aan de dosis van de ICS en niet afhangt van het type corticosteroïde. De jury herinnert aan het belang te focussen op de patiënt die potentieel voordeel kan halen uit het gebruik van ICS. De jury wil eveneens het optimisme van de deskundige wat nuanceren en meent dat een inadequaat gebruik van ICS de risico/baten verhouding zou kunnen omkeren en potentieel het risico op pneumonie zou kunnen doen toenemen. De deskundige doet geen enkele aanbeveling voor de keuze van een apparaat met een lagere dosis corticosteroiden maar wijst erop dat de farmaceutische industrie rekening heeft gehouden met deze gegevens door het verlagen van de dosissen van corticosteroiden in de inhalatoren die op de markt zijn.

De ongewenste effecten van de ICS op het niveau van NKO (dysfonie, orofaryngeale candidose, faryngitis) kunnen de therapietrouw van de patiënten negatief beïnvloeden. Volgens de deskundige bestaat er een mogelijk verband tussen de dosis van de ICS en het optreden van complicaties. De inhalatietechniek zou ook een negatieve invloed kunnen hebben in verband met een grotere depositie in de keel.



Wat betreft andere mogelijke ongewenste effecten (cataract, diabetes, risico op vertebrale fracturen) is de relatie tussen oorzaak en gevolg niet vastgesteld en die ongewenste effecten kunnen worden bevorderd door andere geassocieerde behandelingen zoals orale corticoïden en een onderliggende pathologie (COPD zelf bevordert het optreden van osteoporose).

Op systemisch niveau lijken er geen klinische gevolgen te zijn, maar ICS veroorzaken systematisch een remming van de productie van cortisol in de bijnieren en het risico van ongewenste effecten op zeer lange termijn is mogelijk (*expert opinion*).

Met betrekking tot LAMA's (langwerkende muscarine-antagonisten)

Een meta-analyse van 5 RCT's heeft een statistisch significante verhoging van de mortaliteit vastgesteld met tiotropium toegediend via de inhalator Respimat®. In een later uitgevoerde RCT werd dit niet opnieuw opgemerkt. Volgens de deskundige wordt deze LAMA-klasse geassocieerd met weinig ernstige ongewenste effecten, waaronder droge mond en urineretentie en met zeldzame ongewenste effecten die betrekking hebben op de verhoging van de intraoculaire druk, waarop toezicht moet worden gehouden.

Met betrekking tot LABA's (langwerkende bèta-agonisten)

Op basis van enkele studies wordt het opstarten van LABA bij COPD geassocieerd met een gering risico op hartritmestoornissen, met name tijdens het eerste behandelingsjaar. Volgens de deskundige zijn deze ongewenste effecten niet ernstig (palpaties, tachycardie, tremor, zenuwachtigheid) maar kunnen ze de therapietrouw negatief beïnvloeden en het is moeilijk na te gaan hoe vaak ze optreden.

In het kader van de behandeling van astma rapporteren de Belgische richtlijnen dat de gegevens wijzen op het optreden van bronchospasmen en verhoogde mortaliteit bij het gebruik van langwerkende bèta₂-mimetica, wanneer deze niet worden gebruikt in combinatie met ICS. Deze notie wordt bevestigd door de deskundige want ze werd aangetoond op basis van objectieve gegevens.



Algemeen besluit / Aanbevelingen

- Er zijn heel wat bedenkingen te maken betreffende de voorhanden liggende studies (populatie, vergelijkingen, eindpunten). Deze opmerkingen zijn in detail terug te vinden onder punt i.7.
- Bij de behandeling van astma en COPD moeten uiteraard ook algemene niet medicamenteuze maatregelen in acht genomen worden (bijv. rookstop bij een COPD-patiënt)
- Incorrecte inhalatietechniek blijft zeer frequent. De inhalatietechniek bij patiënten is een van de eerste zaken die zouden moeten worden geëvalueerd wanneer een voorschrijver overweegt nog een molecule toe te voegen aan de behandeling.
- De jury raadt aan om bij het voorschrijven van geneesmiddelen voor de behandeling van astma en COPD rekening te houden met de budgettaire mogelijkheden van de Belgische ziekteverzekering.
- De jury vestigt de aandacht op het feit dat het chronisch gebruik van SAMA en SABA (kortwerkend) via vernevelingstoestellen niet aangewezen is omdat de geïnhaleerde geneesmiddelen minder doeltreffend deponeren, neerslaan in de bronchiën. Dit kan leiden tot een risico op overconsumptie, en moeilijkheden bij het onderhouden van het apparaat. Volgens verschillende deskundigen wordt aan het gebruik van deze vernevelingstoestellen de voorkeur gegeven omdat de inhalatiekamers niet worden terugbetaald. De jury stelt dan ook voor om een eventuele tussenkomst van de sociale zekerheid op dit niveau te evalueren. De jury dringt aan op het respecteren van de aanbevelingen voorzien door het RIZIV, waarbij het gebruik voorbehouden wordt voor bepaalde beperkte indicaties die worden opgesomd in Hoofdstuk II en die voorzien dat: *“De vernevelingsvormen zullen slechts in de ambulante praktijk worden voorgeschreven bij rechthebbenden, die, wegens een gedocumenteerde mentale of motorische handicap, niet in staat zijn om poederinhalatoren of dosisaërosols correct te gebruiken, zelfs al worden deze laatste gebruikt met een expansiekamer”*. De jury meent dat enerzijds de terugbetaling van vernevelde aerosol zou kunnen verminderd worden en stelt voor om een eventuele terugbetaling van de voorzetkamers te onderzoeken.
- De terugbetaling van de LAMA's is op dit moment onderworpen aan strikte voorwaarden. De jury raadt aan om een herevaluatie van deze groep te heroverwegen, rekening houdende met de besluiten van deze consensus, met de kostenefficiëntie van deze geneesmiddelen en de mogelijke budgettaire impact op de ziekteverzekering.
- De jury raadt aan om de keuze voor het inhalatiesysteem aan te passen aan de karakteristieken van de patiënt. De patiënt zou ook mee betrokken moeten worden bij de keuze van het apparaat dat voorgeschreven wordt.
- Om de therapietrouw van de behandelingen te verbeteren, raadt de jury aan om multifacettair te werk te gaan. Empowerment van de patiënt, informatie en opleiding van alle betrokkenen zijn zeer belangrijke elementen.
- De jury meent dat de huidige elektronische mogelijkheden (Vidis, SUMEHR, eHealth, ...) maximaal moeten uitgewerkt en gebruikt worden, om de samenwerking tussen alle betrokken zorgverstrekkers te optimaliseren.