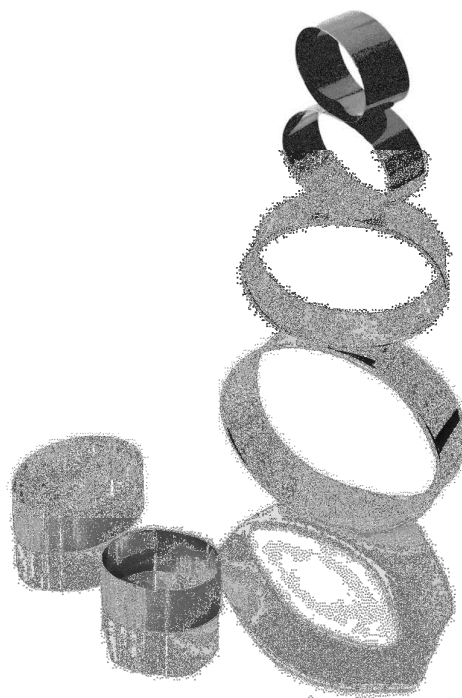


Consensusvergadering – 11 mei 2017

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



Juryrapport

Volledige (lange) 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/INAMI)

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 Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - Consensusvergaderingen: <http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/Paginas/default.aspx>). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be).

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	3
i.1. Methodologie van de consensusvergadering.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Overzicht van de vragen	7
i.4. Definities.....	8
i.5. Overzicht van de specialiteiten	11
i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury	12
i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.....	13
i.7.1. Algemene opmerkingen.....	13
i.7.2. Populatie.....	13
i.7.3. Vergelijkingen.....	14
i.7.4. Eindpunten.....	15
i.7.5. Ongewenste effecten.....	17
i.8. Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen in de onderhouds-behandeling van COPD en astma bij de volwassene in de ambulante zorg (Van de Castele 2017).....	18
i.8.1. Inleiding.....	18
i.8.2. Aantal patiënten in de voorbije 3 jaren	18
i.8.3. Aantal patiënten in 2015, per subklasse.....	19
i.8.4. Omalizumab XOLAIR.....	24
i.8.5. Internationale vergelijking.....	25
i.8.6. Addendum: Azithromycine gebruik	25
i.8.7. Bespreking en besluit.....	26
BESLUITEN	28
1. Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw.....	28
Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd en verbeterd?	28
Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?	28
1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	28
1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	28
1.1.1.1. Astma.....	28
1.1.1.2. COPD.....	29
1.1.2. Wat zeggen de studies?.....	29
1.1.2.1. Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij astma	29
1.1.2.2. Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij COPD.....	29
1.2. Wat zegt de deskundige? (Artoisenet 2017)	30
1.2.1. Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd?.....	30
1.2.2. Hoe kan de therapietrouw worden verbeterd?.....	31
1.2.2.1. Identificatie van hindernissen voor therapietrouw	32
1.2.2.2. Informatie van de patiënt.....	32
1.2.2.3. Therapeutische educatie van de patiënt	32
1.2.2.4. Vorming van de zorgverleners.....	33
1.2.2.5. Verbetering van de communicatie	33
1.2.2.6. Regelmatige evaluatie	34
1.2.3. Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?	34
1.3. Wat besluit de jury?.....	34
1.3.1. Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd?.....	34
1.3.2. Hoe kan de therapietrouw worden verbeterd?.....	36
1.3.3. Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?	37

2. Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw. Wat is het belang van het soort toedieningshulpmiddel voor de therapietrouw?	38
2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	38
2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	38
2.1.2. Wat zeggen de studies?	38
2.2. Wat zegt de deskundige? (Artoisenet 2016)	38
2.2.1. Inhalatie-apparaten	38
2.2.2. Keuze van inhalatie-apparaat	40
2.2.2.1. Doeltreffendheid en veiligheid	40
2.2.2.2. Beschikbaarheid	41
2.2.2.3. Eenvoudig in gebruik	41
2.2.2.4. Vereenvoudiging van het behandelingsschema	41
2.2.2.5. Kosten en terugbetaling	41
2.2.2.6. Vertrouwen	42
2.2.2.7. Kennis	42
2.3. Wat besluit de jury?	42
3. Voor astma: welke rol spelen de LAMA's bij de behandeling van astma? Werkzaamheid, veiligheid.	44
3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	44
3.1.1. Werkzaamheid	44
3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	44
3.1.1.2. Wat zeggen de studies?	44
3.1.1.2.1. LAMA + ICS versus ICS in dezelfde dosis	44
3.1.1.2.1.1. Endpoint: Trough FEV1	45
3.1.1.2.1.2. Endpoint: ACQ	45
3.1.1.2.1.3. Endpoint: AQLQ	45
3.1.1.2.1.4. Endpoint: Exacerbations requiring oral corticoids	46
3.1.1.2.1.5. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission	46
3.1.1.2.2. LAMA + ICS versus ICS in een hogere dosis	46
3.1.1.2.2.1. Endpoint: Trough FEV1	47
3.1.1.2.2.2. Endpoint: ACQ	47
3.1.1.2.2.3. Endpoint: AQLQ	47
3.1.1.2.2.4. Endpoint: Exacerbations	47
3.1.1.2.3. LAMA + ICS versus LABA + ICS	48
3.1.1.2.3.1. Endpoint: Trough FEV1	48
3.1.1.2.3.2. Endpoint: ACQ	48
3.1.1.2.3.3. Endpoint: AQLQ	49
3.1.1.2.3.4. Endpoint: Number of exacerbations (requiring oral corticosteroid)	49
3.1.1.2.3.5. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission	49
3.1.1.2.3.6. Endpoint: proportion of patients with at least one exacerbation	50
3.1.1.2.4. Triple-therapie versus LABA + ICS	50
3.1.1.2.4.1. Endpoint: Trough FEV1	50
3.1.1.2.4.2. Endpoint: ACQ	51
3.1.1.2.4.3. Endpoint: AQLQ	51
3.1.1.2.4.4. Endpoint: Number of patients with at least one exacerbation (requiring oral corticosteroids)	51
3.1.1.2.4.5. Endpoint: Number of exacerbations (requiring oral corticosteroids) per patient	51
3.1.1.2.4.6. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission	52
3.1.2. Veiligheid	52
3.1.2.1. Wat zeggen de studies?	52
3.1.2.1.1. Ongewenste effecten uit RCT's	52
3.1.2.1.1.1. LAMA + ICS versus ICS in dezelfde dosis	52
3.1.2.1.1.2. LAMA + ICS versus ICS in een hogere dosis	52
3.1.2.1.1.3. Triple-therapie versus LABA + ICS	52
3.1.2.1.2. Cardiovasculaire events en inhalatiebronchodilatoren	52

3.1.2.1.3. LAMA: ongewenste effecten uit andere bronnen	53
3.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017).....	53
3.3. Wat besluit de jury?.....	54
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.	
.....	55
4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	55
4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	55
4.1.2. Wat zeggen de studies?.....	55
4.1.2.1. Mepolizumab versus placebo (+/- co-interventies)	55
4.1.2.1.1. Endpoint: Trough FEV1	56
4.1.2.1.2. Endpoint: Health-related quality of life (As assessed by SGRQ).....	56
4.1.2.1.3. Endpoint: Asthma symptoms - ACQ.....	56
4.1.2.1.4. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission.....	57
4.1.2.1.5. Endpoint: Clinically significant exacerbations.....	57
4.1.2.1.6. Endpoint: Annualized rate of exacerbations.....	57
4.1.2.1.7. Endpoint: Degree of reduction in oral glucocorticoid dose	57
4.1.2.2. Omalizumab versus placebo (+/- ICS of OCS in een stabiele dosis)	58
4.1.2.2.1. Endpoint: Trough FEV1	59
4.1.2.2.2. Endpoint: ACQ	59
4.1.2.2.3. Endpoint: AQLQ	59
4.1.2.2.4. Endpoint: Hospitalisations	59
4.1.2.2.5. Endpoint: Number of participants with at least one exacerbation.....	60
4.1.2.2.6. Endpoint: Asthma exacerbation (rate of exacerbations)	60
4.1.2.3. Omalizumab versus placebo (+/- ICS of OCS in afbouw).....	60
4.1.2.3.1. Endpoint: AQLQ	61
4.1.2.3.2. Endpoint: Number of participants with exacerbation	61
4.1.2.3.3. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission.....	61
4.1.2.4. Omalizumab versus placebo (+/- ICS EN OCS in afbouw)	62
4.1.2.4.1. Endpoint: AQLQ score.....	62
4.1.2.4.2. Endpoint: Number of participants with exacerbation	62
4.1.2.4.3. Endpoint: Numbers of participants achieving complete oral steroid withdrawal	63
4.1.2.5. Ongewenste effecten uit RCT's.....	63
4.1.2.5.1. Omalizumab versus placebo (+/- ICS of OCS in een stabiele dosis)	63
4.1.2.6. Ongewenste effecten uit andere bronnen	63
4.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017).....	63
4.2.1. Anti-IL5 monoklonale antilichamen: mepolizumab SC.....	63
4.2.1.1. Werkzaamheid.....	63
4.2.1.2. Veiligheid	64
4.2.1.3. Behandelingsduur	64
4.2.2. Anti-IgE monoklonale antilichamen: omalizumab SC.....	64
4.2.2.1. Werkzaamheid.....	64
4.2.2.2. Veiligheid	64
4.2.2.3. Behandelingsduur	64
4.2.3. ONGECONTROLEERD astma versus ERNSTIG astma.....	65
4.3. Wat besluit de jury?.....	66
4.3.1. Algemeen	66
4.3.2. Mepolizumab.....	66
4.3.2.1. Werkzaamheid.....	66
4.3.2.2. Veiligheid	67
4.3.2.3. Behandelingsduur	67
4.3.3. Omalizumab	67
4.3.3.1. Werkzaamheid.....	67
4.3.3.2. Veiligheid	67
4.3.3.3. Behandelingsduur	67

5. Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van astma?	
Werkzaamheid, veiligheid	68
5.1. Wat zegt de literatuurstudie?	68
5.1.1. Werkzaamheid	68
5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	68
5.1.1.2. Wat zeggen de studies?	68
5.1.1.2.1. Endpoint: Exacerbations requiring hospitalisation	69
5.1.1.2.2. Endpoint: Exacerbations (severe- requiring at least OCS)	69
5.1.1.2.3. Endpoint: Asthma control questionnaire	69
5.1.1.2.4. Endpoint: AQLQ	70
5.1.1.2.5. Endpoint: FEV1 (<i>Unclear whether trough or peak</i>)	70
5.1.2. Veiligheid	70
5.1.2.1. Ongewenste effecten uit RCTs	70
5.1.2.2. Ongewenste effecten uit andere bronnen: macroliden	70
5.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017)	71
5.2.1. Werkzaamheid van azithromycine bij ernstig / ongecontroleerd astma	71
5.2.2. Veiligheid van azithromycine bij astma	72
5.3. Wat besluit de jury?	72
5.3.1. Werkzaamheid	72
5.3.2. Veiligheid	72
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?	74
6.1. Wat zegt de literatuurstudie?	74
6.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017)	75
6.2.1. Voor astma: Welke initiële chronische inhalatiebehandeling?	75
6.2.2. Voor astma: Welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?	75
6.2.2. Voor astma: Moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet?	75
6.3. Wat besluit de jury?	76
6.3.1. Welke initiële chronische inhalatie-behandeling ?	76
6.3.2. Welke verhogingsstrategie ?	77
6.3.3. Moet het gebruik van sommige geneesmiddelen worden stopgezet ?	78
7. COPD: welke rol spelen de combinaties van inhalatiebronchodilatoren (vaste en andere) in vergelijking met monotherapieën?	79
7.1. Wat zegt de literatuurstudie?	79
7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	79
7.1.2. Wat zeggen de studies?	79
7.1.2.1. Combinatie van twee bronchodilatoren	79
7.1.2.1.1. LABA + LAMA versus LABA	79
7.1.2.1.1.1. Endpoint: Through FEV1	81
7.1.2.1.1.2. Endpoint: TDI focal score	82
7.1.2.1.1.3. Endpoint: SGRQ	82
7.1.2.1.1.4. Endpoint: Mortality	83
7.1.2.1.1.5. Endpoint: Exacerbations	83
7.1.2.1.1.6. Endpoint: Hospital admissions (all causes)	83
7.1.2.1.2. LABA + LAMA versus LAMA	84
7.1.2.1.2.1. Endpoint: Trough FEV1	85
7.1.2.1.2.2. Endpoint: TDI focal score	86
7.1.2.1.2.3. Endpoint: SGRQ	87
7.1.2.1.2.4. Endpoint: Mortality	88
7.1.2.1.2.5. Endpoint: Exacerbations	89
7.1.2.1.2.6. Endpoint: Hospitalizations (all causes)	89
7.2. Wat zegt de deskundige? (Ninane 2017)	89
7.2.1. Plaats van een combinatie van geïnhalede bronchodilatoren versus monotherapie	89
7.2.1.1. Inleiding en methodologische opmerkingen	89

7.2.1.2. Vergelijking tussen de aanbevelingen van de richtlijnen	90
7.2.1.3. De resultaten van de meta-analyses	91
7.2.1.4. Besluiten.....	92
7.2.2. Vaste combinatie of niet-vaste combinatie van inhalatiebronchodilatoren	93
7.2.2.1. Bewijzen	93
7.2.2.2. Besluiten	93
7.2.3. Welke plaats hebben de combinaties van bronchodilatoren in de therapeutische strategie?	93
7.2.3.1. Therapeutische strategie	93
7.2.3.2. Implicaties voor de terugbetaling.....	95
7.3. Wat besluit de jury?	95
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).	96
8.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	96
8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	96
8.1.2. Wat zeggen de studies?.....	96
8.1.2.1. Combinatie van twee bronchodilatoren	96
8.1.2.1.1. Endpoint: Trough FEV1	97
8.1.2.1.2. Endpoint: TDI focal score	98
8.1.2.1.3. Endpoint: SGRQ	98
8.1.2.1.4. Endpoint: exacerbation rates.....	98
8.1.2.1.5. Ongewenste effecten.....	99
8.1.2.2. Enkele bronchodilator + inhalatiecorticosteroïde	99
8.1.2.2.1. LABA + ICS versus ICS	99
8.1.2.2.1.1. Fluticason + salmeterol versus fluticason	99
8.1.2.2.1.2. Fluticason + vilanterol versus fluticason	101
8.1.2.2.1.3. Budesonide + formoterol versus budesonide	103
8.1.2.2.1.4. Mometasone + formoterol versus mometasone	105
8.1.2.2.1.5. Alle combinaties LABA + ICS versus ICS	106
8.1.2.2.2. LABA + ICS versus LAMA	108
8.1.2.2.2.1. Endpoint: Mortality	109
8.1.2.2.2.2. Endpoint: FEV1	109
8.1.2.2.2.3. Endpoint: SGRQ	110
8.1.2.2.2.4. Endpoint: Exacerbations (number of patients experiencing one or more exacerbations over 2 years) 110	
8.1.2.2.2.5. Endpoint: Exacerbations (mean number of exacerbations per patient per year)	110
8.1.2.2.2.6. Endpoint: Hospital admissions	111
8.1.2.2.2.7. Ongewenste effecten	111
8.1.2.2.3. LABA + ICS versus LABA.....	111
8.1.2.2.3.1. Fluticason + salmeterol versus salmeterol	111
8.1.2.2.3.2. Budesonide + formoterol versus formoterol.....	114
8.1.2.2.3.3. Alle combinaties LABA + ICS versus LABA	116
8.1.2.2.4. LABA + ICS versus andere LABA + ICS.....	120
8.1.2.2.4.1. Beclomethason + formoterol versus fluticason + salmeterol.....	120
8.1.2.2.4.2. Fluticason + vilanterol versus fluticason + salmeterol.....	121
8.1.2.3. Triple-therapie: LABA + LAMA + ICS.....	122
8.1.2.3.1. Triple-therapie versus LABA.....	122
8.1.2.3.2. Triple-therapie versus LAMA	122
8.1.2.3.2.1. Endpoint: Mortality	123
8.1.2.3.2.2. Endpoint: Trough FEV1 (at 3-6 months).....	123
8.1.2.3.2.3. Endpoint: Trough FEV1 (at 12 months)	124
8.1.2.3.2.4. Endpoint: SGRQ-C total score	124
8.1.2.3.2.5. Endpoint: Proportion of patients with at least one COPD exacerbation.....	124
8.1.2.3.2.6. Endpoint: Number of exacerbations at 3 months.....	125
8.1.2.3.2.7. Endpoint: Number of exacerbations at 6 months.....	125
8.1.2.3.2.8. Endpoint: Number of exacerbations at 12 months	125

8.1.2.3.2.9. Endpoint: Hospital admission.....	125
8.1.2.3.2.10. Ongewenste effecten	126
8.1.2.3.3. Triple-therapie versus LABA + LAMA	126
8.1.2.3.4. Triple-therapie versus LABA + ICS	126
8.1.2.3.4.1. Endpoint: Trough FEV1.....	126
8.1.2.3.4.2. Endpoint: SGRQ-total score	127
8.1.2.3.4.3. Endpoint: Exacerbations (number of patients with moderate or severe exacerbations) 128	
8.1.2.3.4.4. Endpoint: Exacerbations (number of moderate or severe exacerbations).....	128
8.1.2.3.4.5. Ongewenste effecten	129
8.1.2.3.5. Triple-therapie versus andere triple-therapie	129
8.1.2.3.5.1. Endpoint: Trough FEV1.....	129
8.1.2.3.5.2. Endpoint: SGRQ.....	129
8.1.2.3.5.3. Endpoint: Number of patients experiencing a moderate or severe COPD exacerbation 129	
8.1.2.3.5.4. Ongewenste effecten	130
8.1.2.4. Afbouw van corticosteroiden als interventie.....	130
8.1.2.4.1. Endpoint: Trough FEV1	130
8.1.2.4.2. Endpoint: SGRQ	131
8.1.2.4.3. Endpoint: Dyspnea (mMRC).....	131
8.1.2.4.4. Endpoint: Time to first moderate or severe COPD exacerbation.....	131
8.1.2.4.5. Ongewenste effecten.....	132
8.1.3. Wat zegt de literatuurstudie over 'Ongewenste effecten' van inhalatietherapie ?	132
8.1.3.1 Ongewenste effecten uit RCT's.....	132
8.1.3.1.1. LABA + LAMA versus LABA	132
8.1.3.1.2. LABA + LAMA versus LAMA.....	132
8.1.3.1.3. LABA + LAMA versus LABA + ICS	133
8.1.3.1.4. LABA+ LAMA versus andere LABA + LAMA	133
8.1.3.1.5. LABA + ICS versus ICS	133
8.1.3.1.6. LABA + ICS versus LAMA	134
8.1.3.1.7. LABA + ICS versus LABA.....	134
8.1.3.1.8. LABA + ICS versus andere LABA + ICS.....	134
8.1.3.1.9. Triple-therapie versus LAMA	134
8.1.3.1.10. Triple-therapie versus LABA + ICS	135
8.1.3.1.11. Triple-therapie versus andere triple-therapie	135
8.1.3.2. Ernstige ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies.....	135
8.1.3.2.1. ICS en pneumonie	135
8.1.3.2.2. Cardiovasculaire events en inhalatiebronchodilatoren	136
8.1.3.3. Ongewenste effecten uit andere bronnen: inhalatiemedicatie	136
8.1.3.3.1. LABA.....	136
8.1.3.3.2. LAMA	136
8.1.3.3.3. ICS	136
8.1.3.3.4. Combinaties	137
8.2. Wat zegt de deskundige ? (Janssens 2017)	137
8.2.1. Samenvatting van de wetenschappelijke literatuur op basis van het systematisch bibliografisch onderzoek.	137
8.2.1.1. LABA + ICS versus ICS, LABA, LAMA monotherapie	137
8.2.1.2. LABA + ICS versus LAMA + LABA.....	138
8.2.1.3. LABA + ICS + LAMA versus LABA + ICS, LAMA of LABA + LAMA.....	139
8.2.2. Kritische bemerkingen.....	140
8.3. Wat besluit de jury?.....	141
9. Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van COPD? Werkzaamheid en veiligheid.	142
9.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	142
9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	142

9.1.2. Wat zeggen de studies?.....	142
9.1.2.1. Langdurige profylaxie met macroliden bij COPD	142
9.1.2.1.1. Azithromycine versus placebo	142
9.1.2.1.1.1. Endpoint: exacerbations 3 months	142
9.1.2.1.1.2. Endpoint: exacerbations 6-12 months	143
9.1.2.1.1.3. Endpoint: rate of exacerbations per patient per year.....	143
9.1.2.1.1.4. Ongewenste effecten.....	143
9.2. Wat zegt de deskundige? (Janssens 2016).....	143
9.2.1. Wetenschappelijke evidentie	143
9.2.2. Veiligheid.....	144
9.2.3. Aanbevelingen	145
9.3. Wat besluit de jury?.....	145
10. Voor COPD: welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?	146
10.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	146
10.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	146
10.1.2. Wat zeggen de studies?.....	146
10.2. Wat zegt de deskundige? (Janssens 2016).....	147
10.2.1. Aanbevelingen volgens internationale richtlijnen.....	147
10.2.2. De rol van ICS + LABA als initiële behandeling ^{*a}	149
10.2.3 De rol van azitromycine ^{*b}	150
10.2.4 De rol van roflumilast ^{*c}	150
10.2.5 De rol van steroïd withdrawel ^{*d}	150
10.3. Wat besluit de jury?.....	150
11. Met betrekking tot astma en COPD: ongewenste effecten van inhalatiebehandelingen.....	152
Welke zijn de ernstige ongewenste effecten en welke nieuwe gegevens zijn er op dat vlak te vermelden (de laatste 5 jaar)?	152
11.1. Wat zegt de literatuurstudie ?.....	152
11.1.1. Ernstige ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies	152
11.1.1.1. ICS en pneumonie.....	152
11.1.1.2. Cardiovasculaire events en inhalatie-bronchodilatoren	153
11.1.2. Ongewenste effecten uit andere bronnen	153
11.1.2.1. Inhalatiemedicatie	153
11.1.2.1.1. LABA.....	153
11.1.2.1.2. LAMA	153
11.1.2.1.3. ICS	154
11.1.2.1.4. Combinaties	154
11.2. Wat zegt de deskundige? (Cataldo 2017).....	154
11.2.1. Ongewenste effecten van inhalatiecorticosteroïden (ICS)	154
11.2.1.1. Toename van het risico op pneumonie bij patiënten met COPD.....	154
11.2.1.1.1. Mogelijke rol van het type en de dosis van ICS bij het optreden van pneumonie bij COPD ...	157
11.2.1.2. Effecten van ICS op de keel en de huid van patiënten met COPD.....	158
11.2.1.3. Risico op cataract bij patiënten die worden behandeld met ICS.....	158
11.2.1.4. Risico op diabetes bij patiënten die worden behandeld met ICS.....	158
11.2.1.5. Risico op botbreuken gekoppeld aan het gebruik van ICS.....	158
11.2.1.6. Aangetoonde systemische effecten van ICS	159
11.2.1.7. Conclusie betreffende de ongewenste effecten van ICS	159
11.2.2. Ongewenste effecten van behandelingen met langwerkende bronchodilatoren (LAMA en LABA).....	159
11.2.2.1. Mogelijke ongewenste effecten van bronchodilatoren uit de klasse van de LAMA (langwerkende muscarine-antagonisten).....	159
11.2.2.2. Mogelijke ongewenste effecten van bronchodilatoren uit de klasse van de LABA (langwerkende bèta-agonisten)	160
11.2.3. Diverse mogelijke ongewenste effecten	160
11.3. Wat besluit de jury?.....	161

ALGEMEEN BESLUIT / AANBEVELINGEN.....	163
BIBLIOGRAFIE.....	165

Lijst van gebruikte afkortingen

6MWT	6-minute walking test
ACO(S)	Asthma-COPD Overlap (Syndrome)
ACQ	Asthma control questionnaire
ACT	Astma Controletest (Asthma Control Test)
AE	Adverse event
AQoL (of AQLQ)	Asthma Quality of Life Questionnaire
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AUC	Gebied onder de curve (area under the curve)
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BID	Tweemaal per dag
BMI	Body mass index
BNM	Begeleidingsgesprek voor nieuwe medicatie
BSAR	Belgian Severe Astma Registry
CAT	COPD beoordelingstest (COPD Assessment Test)
CCQ	Klinische COPD Vragenlijst (Clinical COPD Questionnaire)
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CF	Cystic fibrosis
CFC	Chloorfluorkoolstof (Chlorofluorocarbon)
CI	Confidence interval (BI: Betrouwbaarheidsinterval)
COPD	Chronisch obstructief longlijden (Chronic obstructive pulmonary disease)
DDD	Defined Daily Dose
DPI	Dry powder inhaler
EBM	Evidence Based Medecine
ECG	Electrocardiogram
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FEV1	Forced expiratory volume in one second
FVC	Geforceerde vitale capaciteit (Forced Vital Capacity)
GGG	Goed gebruik van Geneesmiddelen
HFA	Hydrofluoroalkaan (Hydrofluoroalkane)
HR	Hazard ratio
ICS	Inhalatiecorticosteroiden (Inhaled corticosteroid)
kg	Kilogram
L	Liter
LABA	Langwerkende bèta ₂ -agonist (Long-acting beta ₂ -agonist)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LSM(T)D	Least squares mean (treatment) difference
m ²	Vierkante meter
MA	Meta-analyse



mab	Monoklonaal antilichaam (Monoclonal antibody)
MCID	Minimaal klinisch belangrijk verschil (Minimal clinically important difference)
MD	Mean difference
mg	Milligram (10^{-3} g)
μ g (mcg)	Microgram (10^{-6} g)
mL	Milliliter (10^{-3} L)
mMRC	Modified Medical Research Council dyspnea scale
n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
NKO	Neus-Keel-Oor
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
OCS	Orale corticosteroïden (Oral corticosteroid)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling)
OR	Odds Ratio
pMDI	Pressurized metered dose inhaler
PO	Primary outcome
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized controlled trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relatief risico
RV	Residuele volume
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
SR	Systematische review
SS	Statistisch significant
TDI	Transitional dyspnea index
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 gerieters, 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).



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 Medicine* (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 vragen

- 1. Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw**
Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd en verbeterd?
Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?
- 2. Met betrekking tot astma en COPD: therapietrouw**
Wat is het belang van het soort toedieningshulpmiddel voor de therapietrouw?
- 3. Voor astma: Welke rol spelen de LAMA's bij de behandeling van astma?**
Werkzaamheid, veiligheid.
- 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.
- 5. Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van astma?**
Werkzaamheid, veiligheid.
- 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?**
- 7. COPD: Welke rol spelen de combinaties van inhalatiebronchodilatoren (vaste en andere) in vergelijking met monotherapieën?**
- 8. COPD: Welke rol spelen de combinaties van een (van de) inhalatiebronchodilator(en) met een inhalatiecorticosteroïde (ICS) (LAMA, LABA of beide, + ICS, al dan niet in vaste combinaties).**
- 9. Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van COPD?**
Werkzaamheid en veiligheid.
- 10. Voor COPD: welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?**
- 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)?

i.4. Definities

Astma (WHO)

Astma treft alle leeftijdsgroepen, maar begint vaak in de kinderjaren. Het is een ziekte die wordt gekenmerkt door herhaalde aanvallen van kortademigheid en wheezing (piepende ademhaling). De ernst en de frequentie van deze symptomen varieert van persoon tot persoon. Bij een individu kunnen ze optreden van uur tot uur en van dag tot dag.

Deze ziekte wordt veroorzaakt door een ontsteking van de luchtwegen in de longen en tast de gevoeligheid van de zenuwuiteinden in de luchtwegen aan waardoor ze gemakkelijk geïrriteerd raken. Bij een aanval zwelt de bekleding van de luchtwegen waardoor die nauwer worden en de luchtstroom in en uit de longen vermindert.

COPD (Chronic obstructive pulmonary disease)

Chronisch obstructief longlijden (COPD) is niet één enkele ziekte maar wel een overkoepelende term die wordt gebruikt om chronische longaandoeningen te beschrijven die de luchtstroom in de longen beperken. De meer vertrouwde termen 'chronische bronchitis' en 'emfyseem' worden niet langer gebruikt, maar maken nu deel uit van de diagnose van COPD.

De meest voorkomende symptomen van COPD zijn kortademigheid, of 'ademnood', excessieve productie van sputum en een chronische hoest. COPD is echter niet gewoon een 'rokershoest', maar een ondergediagnosticeerde, levensbedreigende longziekte die geleidelijk de dood kan veroorzaken.

(bron: WHO)

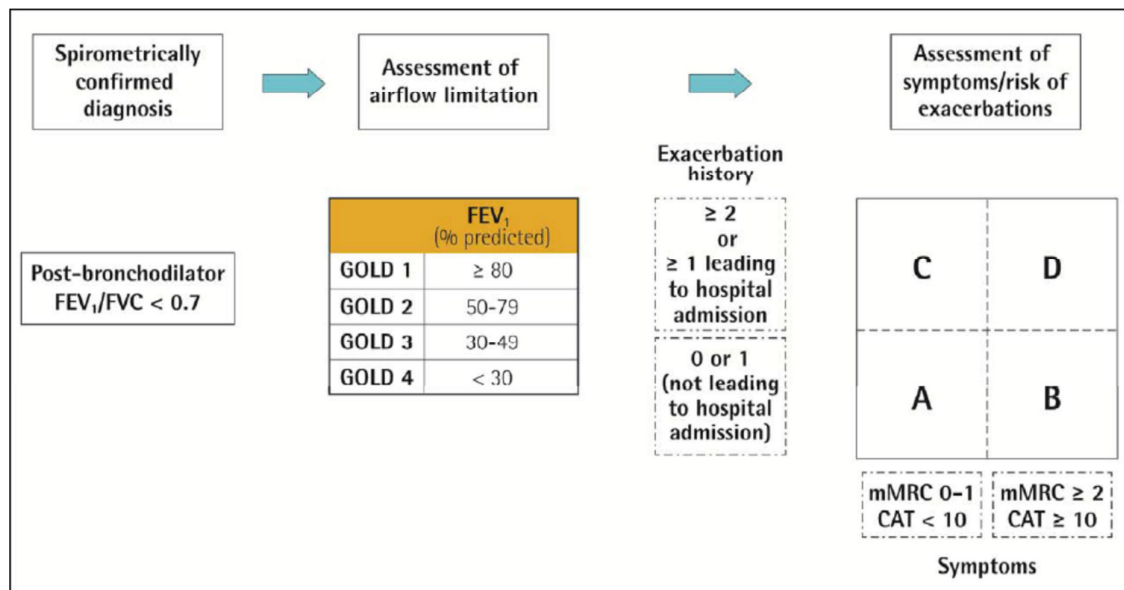
Classificatie van de ernst van luchtstroombeperking (GOLD 2017).

De classificatie van de ernst van luchtstroombeperking bij COPD wordt getoond in Tabel 2.4. Specifieke spirometrische afkappunten worden gebruikt om het eenvoudig te houden. Spirometrie moet worden uitgevoerd na de toediening van een adequate dosis van minstens één kortwerkende geïnhaleerde bronchodilatator om variabiliteit te minimaliseren.

Tabel 2.4 Classificatie van de ernst van de beperking van de luchtstroom bij COPD (Gebaseerd op post-bronchodilatator FEV1)		
Bij patiënten met $FEV1/FVC < 0,70$:		
GOLD 1:	Mild	$FEV1 \geq 80\%$ voorspeld
GOLD 2:	Matig	$50\% \leq FEV1 < 80\%$ voorspeld
GOLD 3:	Ernstig	$30\% \leq FEV1 < 50\%$ voorspeld
GOLD 4:	Zeer ernstig	$FEV1 \geq 30\%$ voorspeld

Er moet worden opgemerkt dat er maar een zwakke samenhang is tussen FEV1-symptomen en een verslechtering van de gezondheidstoestand van een patiënt. Daarom is een formele symptomatische beoordeling nodig.

COPD A B C D (GOLD 2017)



COPD exacerbatie (Domus Medica)

Acute exacerbatie van COPD

Er bestaat geen uniforme definitie voor een acute exacerbatie van COPD. De meeste definities bevatten één of meer van de volgende symptomen: toename van de dyspneu, toename van de hoeveelheid sputa of toename van de purulentie van de sputa. In de NICE-richtlijn van 2004 wordt een acute exacerbatie van COPD omschreven als “een aanhoudende verslechtering van een eerder stabiele toestand, erger dan de ‘gewone’ variaties van dag tot dag en met een acuut begin”. In de GOLD-richtlijn spreekt men van toegenomen dyspneu als belangrijkste symptoom, vaak met wheezing, toegenomen hoest en sputum, verandering van kleur en viscositeit van de sputa en koorts.

Evidence-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.



Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times D_m$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip “**doeltreffendheid**” of “**effectiviteit**” (“**effectiveness**”) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de “**efficiëntie**” of “**doelmatigheid**” van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.



i.5. 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>).



i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

De jury betreurt dat er in de literatuurstudie geen gegevens over voorzetskamers terug te vinden zijn.

De jury merkt op dat een farmaco-economische evaluatie niet was opgenomen in de scope van de consensusvergadering. Bij de keuze van een behandeling zou dit aspect ook in rekening genomen moeten worden.

De jury sluit zich aan bij de kritische bemerkingen van de bibliografiegroep (i.7).



i.7. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

i.7.1. Algemene opmerkingen

Bij een nog steeds rokende COPD-patiënt is rookstop het belangrijkste aspect van de behandeling. In de meeste studies rookt een groot deel van de patiënten (meestal tussen 30 en 50%). Men kan zich afvragen of het nuttig is om een rokende COPD-patiënt te behandelen met doorgedreven medicamenteuze therapie. Een behandeling met bronchodilaterende of andere medicatie verandert het verloop van de ziekte niet.

De meeste studies in dit rapport zijn gesponsord door de industrie.

De meeste studies zijn van een middellange duur. 12 weken was de minimale duur om in dit literatuuroverzicht geïnccludeerd te worden. Veel studies duurden 6 maanden, sommigen duurden een jaar. Enkele studies met mortaliteit als primair eindpunt duurden meerdere jaren. 12 weken of 6 maanden is voldoende voor de evaluatie van bepaalde eindpunten (bijvoorbeeld Δ -FEV₁), maar niet voor andere, zoals ziekenhuisopname of mortaliteit, waarbij het aantal gevallen veel lager ligt. Deze duur is ook te kort om het effect van antibioticagebruik op resistentie te meten, en om de risico's of ongewenste effecten van monoklonale antilichamen na te gaan.

De inhalatietechniek bij patiënten blijft ondermaats en is een van de eerste zaken die zouden moeten worden geëvalueerd wanneer een voorschrijver overweegt nog een molecule toe te voegen aan de behandeling. Incorrecte inhalatietechniek blijft zeer frequent (rond 40%) (Sanchis 2016).

Sommige COPD-trials zijn “*twin trials*”, twee studies met dezelfde inclusie- en exclusiecriteria, die dezelfde eindpunten evalueren en gelijktijdig worden uitgevoerd. Deze worden op vraag van de FDA uitgevoerd.

Salbutamol wordt in de Verenigde Staten albuterol genoemd.

Een belangrijke beperking in het gebruik van antibiotica is het probleem van resistentie. Recent publiceerde de WHO een lijst van twaalf antibiotica-resistente bacteriën die de gezondheid enorm bedreigen². Het is moeilijk om de gevolgen van antibioticamisbruik in te schatten, maar de dag van vandaag doodt antibioticaresistentie reeds wereldwijd. Hier moet rekening mee gehouden worden bij het evalueren van de gerapporteerde resultaten over antibiotica.

i.7.2. Populatie

COPD

De meeste patiënten die geïnccludeerd zijn in de studies in dit literatuurrapport hebben matige tot ernstige COPD (afhankelijk van de versie van de GOLD-richtlijn: Stadium II of III patiënten, GOLD-categorie B of C). Zeer ernstig COPD, met meerdere exacerbaties in het voorgaande jaar, wordt meestal geëxcludeerd. Patiënten met een zeer milde vorm van COPD (categorie A), worden vaak geëxcludeerd en starten hun behandeling meestal niet met een dubbele bronchodilatatie, welke het onderwerp is van dit rapport. Deze patiënten worden meestal bij de huisarts behandeld (pneumologen zien meer ernstige patiënten dan de huisarts).

² <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>



Over reversibiliteit dient het volgende te worden gezegd: de term reversibiliteit na bronchodilatatie impliceert een volledige of bijna volledige correctie van een obstructieve spirometrische afwijking. Dit wordt het meeste gezien bij patiënten die longfunctiewaarden hebben die dicht bij de voorspelde normale waarden zitten reeds vóórdat de medicatie werd toegediend, en niet bij patiënten met een ernstiger ziekte (indien dit wel het geval was, zou de patiënt als astmatisch beschouwd worden). Bij veel patiënten is er echter wel wat verbetering vast te stellen. Deze patiënten werden vaak geëxcludeerd uit de Europese studies, maar niet uit deze die in de Verenigde Staten werden uitgevoerd. Patiënten met hoge reversibiliteit hebben ook meer kans op een sterke verbetering met ICS. Er zijn problemen met verschillen in het protocol voor het testen van reversibiliteit (Calverley 2013).

In het algemeen vertegenwoordigen de studies in dit rapport dezelfde soort patiënt: een oudere man tussen 63 en 65 jaar, met ≥ 10 packyears en geen ernstige comorbiditeiten. Er worden minder vrouwen geïnccludeerd; hier bestaat dus nog onzekerheid over. Er zijn ook minder patiënten met zeer ernstige COPD of milde COPD. Er bestaat ook veel onzekerheid over de werkzaamheid van de behandeling bij aanwezigheid van comorbiditeiten.

Veel grote trials rekruteren patiënten uit verschillende centra over de hele wereld (het is niet ongebruikelijk om een gemengde populatie uit de Verenigde Staten, Oost-Europa, Afrika, Zuid-Amerika, Rusland, enz. te zien). Soms wordt de exacte geografische verdeling van patiënten gerapporteerd, maar vaak ook niet. Vaak wordt een protocol gebruikt om een goede kwaliteit te verzekeren, maar de externe validiteit kan nog steeds in vraag worden gesteld.

Astma

De meeste van onze brondocumenten voor astma includeerden volwassenen en adolescenten (vaak is de cut-off waarde ≥ 12 jaar). Voor eindpunten van werkzaamheid lijkt ons dit geen probleem, maar voor de studies die therapietrouw evalueerden hebben we de studies met adolescenten geëxcludeerd, aangezien zij een groep zijn met specifieke problemen van therapietrouw.

Beide

Sommige patiënten hebben symptomen van zowel astma als COPD. Zij worden geëxcludeerd uit alle gerapporteerde studies, dus wij hebben weinig tot geen informatie over het behandelen van deze patiënten.

Het *Hawthorne*-effect speelt wanneer patiënten in een studie betere resultaten hebben dan wat zou gezien worden in reële omstandigheden, juist doordat ze deelnamen aan een onderzoek. Dit kan komen door de hoge kwaliteit van de follow-up, door de meerdere studiebezoeken, door het feit dat studieverpleegkundigen veel tijd nemen om de juiste inhalatietechniek aan te leren, ... dit moet in het achterhoofd worden gehouden bij de interpretatie van de klinische significantie van de resultaten.

i.7.3. Vergelijkingen

Vergelijkingen versus placebo zijn veelvoorkomend, ondanks het feit dat COPD meestal niet onbehandeld blijft. Veelal werden statistische tests enkel versus placebo berekend, welke niet de onderzochte vergelijking was van ons literatuurrapport. Als het aantonen van de werkzaamheid van een behandeling versus placebo het hoofddoel van een studie was, kan dit betekenen dat de studie onvoldoende *power* had voor een vergelijking versus controle, waar de verschillen meestal kleiner zijn. Ook is de studie-uitval meestal groter in de placebogroepen, waardoor het beeld nog meer vertekend raakt.

Er is een gebrek aan directe vergelijkingen tussen verschillende moleculen van dezelfde klasse, of tussen verschillende combinaties. De beschikbare informatie is vaak beperkt tot netwerkmeta-

analyses, die met veel voorzichtigheid moeten worden benaderd, en die niet in dit literatuurrapport werden opgenomen.

Soms werden vergelijkingen geanalyseerd op het niveau van de specifieke combinatie, soms worden enkel klassen of molecules vergeleken.

- In het geval van een bronchodilator + ICS-combinatie, wordt gesuggereerd dat verschillende ICS verschillende effecten kunnen hebben, waarvan het belangrijkste het vermoeden van een verschillend risico van pneumonie is. In dit geval werden de resultaten gepresenteerd per molecule.
- Voor de LABA en LAMA-combinaties, lijken er geen aanwijzingen te zijn van verschillende resultaten bij verschillende molecules. Indirecte vergelijkingen vonden geen significante verschillen tussen combinaties van LAMA/LABA's op vlak van FEV1, TDI en SGRQ-scores (DTB 2017).

Daarenboven rapporteren we veel studies waarbij de resultaten niet gepoold zijn, en met de informatie die in de tabellen worden weergegeven kan de lezer de specifieke combinatie isoleren die hen interesseert. Wanneer we een meta-analyse rapporteren, zijn de resultaten echter gepoold. We zijn ons bewust van het feit dat het poolen van heterogene studies in een meta-analyse een valse indruk kan geven van een algemeen klasse-effect. Bijna alle meta-analyses rapporteerden echter ook resultaten per combinatie, en we nodigen de lezer uit om deze te raadplegen indien zij meer details wensen.

Aangezien de juryvragen de rol van de combinatietherapieën in het algemeen bevroegen, en niet keuze van een specifieke molecule, verkozen wij om het rapport niet te overladen met informatie.

i.7.4. Eindpunten

Wanneer eindpunten worden geëvalueerd, moet men speciale aandacht schenken aan het verschil tussen een statistisch significant eindpunt en een klinisch significant resultaat: niet elk verschil dat statistisch significant is, zal ook een merkbaar verschil geven voor de patiënt.

De volgende tabel geeft een overzicht van de minimaal klinische verschillen voor de eindpunten die vaak worden gerapporteerd in ons literatuuronderzoek.

Tabel 1. MCID: *minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)*

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Asthma control questionnaire (ACQ)	0,5	Higher score indicates more impairment	Juniper 1999
Asthma-related Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	0,5	Higher score indicates better quality of life	Juniper 1994
6-minute walking test (6MWT)	35 meter	Longer distance corresponds to more exercise capacity	NHG COPD (Snoeck-Stroband 2015)
Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale	1	Higher score indicates more dyspnea	NHG COPD (Snoeck-Stroband 2015)
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD (Snoeck-Stroband 2015)
Transitional dyspnea index (TDI)	1	Higher score corresponds to less deterioration in severity of dyspnea	Witek 2003
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

Exacerbatie-gerelateerde eindpunten zijn moeilijk te meten met traditionele RCT's. De patiënt wordt meestal nauwer opgevolgd dan in reële omstandigheden, en op die manier zou het kunnen dat exacerbaties die verergerd zouden zijn en tot een ziekenhuisopname zouden hebben geleid, vroeger worden opgemerkt en behandeld.

De manier waarop exacerbaties worden gerapporteerd kunnen ook voor bepaalde problemen zorgen. Het is niet voldoende om enkel het aantal exacerbaties per deelnemer per jaar te rapporteren. Sommige deelnemers hebben geen exacerbaties, sommige hebben er één, andere (meestal een kleine groep) hebben er meerdere. Wanneer alle exacerbaties samengeteld worden, en alle patiënten samengeteld worden voor de berekening (zonder rekening te houden met wie wel of geen exacerbaties had), geeft dit de verkeerde indruk. Bijvoorbeeld, indien twee patiënten geen exacerbaties hadden, één patiënt één exacerbatie had en een derde patiënt drie, zou deze rate-berekening (4 exacerbaties, 4 patiënten), onterecht doen vermoeden dat iedere patiënt een exacerbatie had.

Om resultaten op een duidelijke manier te interpreteren, moet men kijken naar hoeveel patiënten werkelijk een exacerbatie hadden, en of dit verschillend was tussen de actieve en de controlegroep; dit is de outcome "aantal patiënten met één of meer exacerbaties". Een bijkomend probleem met exacerbaties is dat niet alle patiënten die in de berekening opgenomen zijn, ook voor de volledige duur van de studie zijn opgevolgd. Bijvoorbeeld, een patiënt die slechts zes maanden werd opgevolgd gedurende een studie van een jaar, zou later wel nog een exacerbatie kunnen gehad hebben.

Men moet vooral voorzichtig zijn met de interpretatie van de NNT (of NNH), die berekend werd uit het aantal exacerbaties, omwille van de beperkingen die hierboven werden besproken. Een correcte NNT wordt berekend uit het percentage patiënten die minstens één exacerbatie hebben gehad. De hierna geciteerde referenties bieden een diepgaandere bespreking van dit probleem (Chevalier 2013, Suissa 2013a).

Ten slotte is het belangrijk op te merken dat het begrip "exacerbatie" niet altijd goed wordt gedefinieerd. Soms worden exacerbaties enkel meegerekend indien er een ziekenhuisopname of orale corticosteroïden noodzakelijk waren, soms wordt een exacerbatie beschreven als een verergering "met noodzaak aan antibiotica".

Het verband tussen FEV1, pulmonaire expansie, en een betere kwaliteit van leven is niet altijd vanzelfsprekend. De FEV1 kan verbeteren zonder dat de patiënt een groot verschil van kwaliteit van leven of dyspneu rapporteert (Calverley 2013).

Wanneer de werkzaamheid van een bronchodilator wordt geëvalueerd met spirometrie, kan men vele parameters rapporteren: FEV1, FVC, FEV1/FVC, RV. Elk van deze parameters kan op verschillende manieren gemeten worden. Men kan bijvoorbeeld de FEV1 24 uur na de laatste dosis meten (=dalwaarde) (voor een geneesmiddel dat eenmaal per dag wordt genomen), of er kan een oppervlakte onder de curve (AUC) worden berekend, nadat men herhaalde metingen doet kort na de toediening van het geneesmiddel. Deze herhaalde metingen zijn echter moeilijk uit te voeren, en worden daarom vaker gedaan bij kleinere populaties. Dit is één reden voor de keuze om in dit rapport de dalwaarde-FEV1 te rapporteren. Herhaalde metingen zijn nog steeds zeer nuttig voor de bepaling van het moment dat een geneesmiddel in werking treedt.

Bemerk ook dat COPD en astma chronische aandoeningen zijn, waarvoor soms levenslange behandelingen nodig zijn. Deze metingen van de snelheid van het instellen van het effect lijken minder belangrijk bij chronische medicatie (uiteraard in de veronderstelling dat de medicatie werkzaam is tot aan de volgende dosis). Dit is een andere reden waarom wij kozen de dalwaarde van FEV1 te rapporteren. De dal-FEV1 mag echter niet geïsoleerd worden overwogen, maar samen met



levenskwaliteit, dyspnoe, exacerbaties, enz. dus eindpunten waarbij de patiënt centraal staat. Behandel de patiënt, niet de spirometrie.

i.7.5. Ongewenste effecten

Het is moeilijk om conclusies te trekken over ongewenste effecten die in RCT's gerapporteerd werden, aangezien de studies over het algemeen opgezet zijn om het aantal ongewenste effecten te minimaliseren.

Daarenboven zijn sommige ongewenste effecten erg zeldzaam. Hoe zeldzamer het ongewenste effect, hoe langer de studies moeten zijn om een verschil te kunnen identificeren tussen de actieve en de controlegroep.

In een aantal COPD-studies werden exacerbaties gerapporteerd als ongewenst effect, niet als een secundair eindpunt. In veel van de studies die exacerbaties als een ongewenst effect beschouwden, werd geen statistische test uitgevoerd. Ziekenhuisopname, dat voor ons een belangrijk eindpunt was, wordt ook vaak bij de ongewenste effecten ingedeeld. Vaak wordt dit omschreven als “ongewenst effect met ziekenhuisopname als gevolg”, welke veel andere oorzaken kan hebben behalve exacerbaties.

Wat als een ernstig ongewenst effect wordt beschouwd kan verschillen tussen studies en dit kan problematisch zijn bij het poolen van de gegevens.

Omwille van tijdsgebrek hebben we geen systematische search voor ongewenste effecten uitgevoerd. Hoe we voor evidentie zochten werd in het begin van het hoofdstuk “ongewenste effecten” beschreven.

De studies verminderen vaak het risico van bepaalde ongewenste effecten die op middellange termijn voorkomen zoals glaucoma of prostaatproblemen, door patiënten met een voorgeschiedenis van dergelijke problemen te excluderen.



i.8. Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene in de ambulante zorg (Van de Castele 2017)

i.8.1. Inleiding

In het overzicht van de deskundige wordt het gebruik van respiratoire farmaca gegeven in België, binnen de Belgische ziekteverzekering. Het gaat om data uit de RIZIV-databank Farmanet. Deze data geven de terugbetaalde verpakkingen na aflevering door de openbare officinae van dit land. Voor de gedetailleerde data van de subklassen wordt het verbruik in de ziekenhuizen en rusthuizen (dit laatste maakt slechts 0,1% van het volume uit in de openbare apotheken) niet meegenomen. Voor redenen van overzichtelijkheid beperkt hij zich tot de klasse van farmaca bij bronchusobstructie (R03) en geeft slechts voor enkele subklassen de individuele moleculen. Orale en parenterale corticosteroïden, H1-antihistaminica en expectorantia werden terzijde gelaten.

De databank Farmanet van farmaceutische specialiteiten is anoniem doch is wel voldoende gedetailleerd naar leeftijd en naar sequentieel gebruik van farmaca door eenzelfde patiënt. Dubbeltellingen van patiënten komen niet voor.

De ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code in de farmacologie volgens de Wereldgezondheidsorganisatie. De DDD of defined daily dose is vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie en laat toe verschillende soorten verpakkingen en dosages op te tellen onafhankelijk van volume en prijzen.

i.8.2. Aantal patiënten in de voorbije 3 jaren

In de jaren 2013 – 2014 – 2015 namen 1,5 miljoen Belgen jaarlijks één of meerdere farmaca in uit de klasse van farmaca tegen bronchusobstructie, waarvan de ATC-code R03 is. De klasse R03 farmaca bevat de inhaleerbare bèta₂-agonisten, inhaleerbare anticholinergica, inhaleerbare corticosteroïden, xanthinederivaten, leukotriënenreceptor-antagonisten en de monoclonalen omalizumab en mepolizumab.

Hun aantal patiënten stijgt jaarlijks, met in het jaar 2004 nog 1,0 miljoen Belgen (data ouder dan 2013 niet gegeven) en in het jaar 2015 1,5 miljoen Belgen. Op 10 jaar tijd is de totale patiëntenpopulatie toegenomen met 50 %.

Tabel 2. Aantal patiënten met farmaca

Aantallen patiënten met farmaca (N)				
ATC code	Farmaca tegen bronchusobstructie	2013	2014	2015
R03	TOTAAL	1.460.600	1.462.059	1.527.022
R03AC	Bèta ₂ -adrenergicum (SABA; LABA)	455.706	454.720	453.042
R03AK	LABA + ICS	612.514	643.447	692.719
R03AL	SABA+SAMA of LABA+LAMA	325.187	312.751	327.814
R03BA	ICS	461.735	447.134	466.045
R03BB	SAMA of LAMA	349.700	338.577	330.372
R03BC	chromoglycaat	21.459	17.109	12.679
R03DA	xanthine-derivaten	24.602	21.607	19.815
R03DC	leukotriënenreceptor antagonisten	161.685	174.386	172.035
R03DX05	omalizumab ³	476	568	1.064
R03DX09	mepolizumab ⁴	0	0	0

Elke lijn geeft het aantal unieke patiënten die één of meerdere farmaca innamen van de subklasse. De aantallen op de verschillende lijnen mogen niet opgeteld worden, wegens ontstaan van dubbeltellingen.

Tabel 3. RIZIV-kost farmaca

RIZIV-kost farmaca (miljoenen EURO)				
ATC code	Farmaca tegen bronchusobstructie	2013	2014	2015
R03	TOTAAL	194,6	189,5	189,6
"	Openbare apotheken	182,7	177,4	177,1
"	Ziekenhuisapotheken	11,9	12,1	12,5

i.8.3. Aantal patiënten in 2015, per subklasse

In de volgende tabellen wordt, per subklasse, het aantal patiënten weergegeven voor het jaar 2015. Bovendien geven we aan hoeveel patiënten er jonger of gelijk aan 40 jaar waren versus hoeveel ouder dan 40 jaar. In elke leeftijdsgroep geven we aan hoeveel patiënten gelijk of minder dan 90 DDD innamen (grosse modo 3 maand behandeling), hoeveel patiënten tussen de 90 en 360 DDD (meer dan 6 à 9 maand behandeling) en hoeveel patiënten 360 DDD of meer (volledig jaar). Om reden van beperkte relevantie werden niet alle subklassen overgenomen uit de vorige Tabel met ATC-code R03. We lieten chromoglycaat, xanthinederivaten, leukotriënenreceptor-antagonisten en mepolizumab terzijde.

³ Omalizumab XOLAIR is sinds meerdere jaren vergoedbaar voor situaties van ernstig extrinsiek astma met aëro-allergenen. Sinds 1.6.2015 is omalizumab 150 mg eveneens vergoedbaar voor ernstige situaties van chronisch spontaan urticaria. Zie verder voor opsplitsing astma versus urticaria.

⁴ Mepolizumab NUCALA is vergoedbaar sinds 1.9.2016 voor situaties van ernstig astma.

Kortwerkende bèta₂-adrenergica (SABA):

Tabel 4. Aantal patiënten met SABA

2015	Aantallen patiënten met SABA (N)					
SABA ⁵ salbutamol ⁶	405.385					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	278.177			127.208		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	264.229	12.969	979	103.572	19.714	3.922

Langwerkende bèta₂-adrenergica (LABA):

Tabel 5. Aantal patiënten met LABA

2015	Aantallen patiënten met LABA (N)					
LABA ⁷	54.313					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	4.975			49.338		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	3.623	1.119	233	18.799	18.115	12.424
moleculen: salmeterol ⁸ formoterol ⁹ indacaterol ¹⁰	4.242 15.698 34.944					

⁵ ATC-code R03AC02

⁶ salbutamol : AIROMIR, NOVOLIZER SALBUTAMOL, SALBUTAMOL SANDOZ, VENTOLIN

⁷ ATC-codes R03AC12, R03AC13 en R03AC18

⁸ salmeterol: SEREVENT

⁹ formoterol: FORADIL, FORMAGAL, FORMOAIR, NOVOLIZER FORMOTEROL, OXIS

¹⁰ indacaterol: ONBREZ

Langwerkende bèta₂-adrenergica (LABA) in vaste associatie met inhalatiecorticosteroiden (ICS):

Tabel 6. Aantal patiënten met LABA + ICS

2015	Aantallen patiënten met LABA + ICS (N)					
LABA+ICS¹¹	692.618					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	188.472			504.146		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	149.130	35.822	3.520	314.238	151.891	38.017
moleculen:						
salmeterol + fluticasone ¹²	200.957					
formoterol + budesonide ¹³	274.898					
formoterol + beclometasone ¹⁴	181.598					
vilanterol + fluticasone ¹⁵	61.138					
formoterol + fluticasone ¹⁶	22.237					
salmeterol + budesonide ¹⁷	0					

Kortwerkende bèta₂-adrenergica (SABA) in vaste associatie met kortwerkende antimuscarinica (SAMA):

Tabel 7. Aantal patiënten met SABA + SAMA

2015	Aantallen patiënten met SABA + SAMA (N)					
SABA+SAMA¹⁸	319.230					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	61.927			257.303		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	54.194	5.917	1.816	187.189	48.445	21.669
moleculen:						
fenoterol + ipratropium ¹⁹	265.715					
salbutamol + ipratropium ²⁰	70.102					

¹¹ ATC-codes R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK10, R03AK11 en R03AK12

¹² salmeterol + fluticasone: SERETIDE, SALMETEROL-FLUTICASONE CIPLA

¹³ formoterol + budesonide: SYMBICORT, BUFOMIX

¹⁴ formoterol + beclometasone: INUVAIR

¹⁵ vilanterol + fluticasone furoaat: RELVAR

¹⁶ formoterol + fluticasone propionaat: FLUTIFORM

¹⁷ salbutamol + budesonide: ZEPHIRUS

¹⁸ ATC-codes R03AL01 en R03AL02

¹⁹ fenoterol + ipratropium: DUOVENT

²⁰ salbutamol + ipratropium: COMBIVENT, NEBU-IPRASOL

Langwerkende bèta₂-adrenergica (LABA) in vaste associatie met langwerkende antimuscarinica (LAMA):

Tabel 8. Aantal patiënten met LABA + LAMA

2015	Aantallen patiënten met LABA + LAMA (N)					
LABA+LAMA ²¹	17.807					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	99			17.708		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	50	42	7	4.219	9.231	4.258
moleculen:						
vilanterol + umeclidinium ²²	3.265					
indacaterol + glycopyrronium ²³	14.715					
formoterol + aclidinium ²⁴	0					
olodaterol + glycopyrronium ²⁵	0					

Hieronder verlaten we de subklassen met bèta₂-adrenergica als actief principe en geven vooreerst de kortwerkende antimuscarinica (SAMA). Het is duidelijk dat de patiënten hieronder weergegeven eveneens bèta₂-adrenergica kunnen bijnemen, tijdelijk of op continue wijze. Deze losse associaties werden in het tijdsbestek van deze Consensusconferentie niet verder bestudeerd, doch zijn klinisch van relevantie.

Tabel 9. Aantal patiënten met SAMA

2015	Aantallen patiënten met SAMA (N)					
SAMA ²⁶	268.285					
ipratropium ²⁷						
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	192.206			76.079		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	177.979	13.826	401	64.174	9.502	2.403

²¹ ATC-codes R03AL03, R03AL04, R03AL05 en R03AL06

²² vilanterol + umeclidinium: ANORO

²³ indicaterol + glycopyrronium: ULTIBRO

²⁴ formoterol + aclidinium: DUAKLIR, vergoedbaar sinds 1.4.2016

²⁵ olodaterol + glycopyrronium: SPIOLTO, vergoedbaar sinds 1.5.2016

²⁶ ATC-code R03BB01

²⁷ ipratropium : ATROVENT, NEBU-TROP

De subklasse van de langwerkende antimuscarinica (LAMA):

Tabel 10. Aantal patiënten met LAMA

2015	Aantallen patiënten met LAMA (N)					
LAMA ²⁸	67.163					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	374			66.789		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	164	179	31	12.651	33.254	20.884
moleculen:						
tiotropium ²⁹	53.861					
aclidinium ³⁰	2.477					
glycopyrronium ³¹	11.734					
umeclidinium ³²	308					

De inhalatiecorticosteroïden (ICS) zonder nebulisatie:

Tabel 11. Aantal patiënten met ICS zonder nebulisatie

2015	Aantallen patiënten met ICS zonder nebulisatie (N)					
ICS zonder nebulisatie ³³	284.135					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	155.756			128.379		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	150.781	4.891	84	110.310	16.714	1.355

De inhalatiecorticosteroïden (ICS) met nebulisatie (suspensies):

Tabel 12. Aantal patiënten met ICS met nebulisatie

2015	Aantallen patiënten met ICS met nebulisatie (N)					
ICS met nebulisatie ³⁴	209.240					
	≤ 40 jaar			> 40 jaar		
	131.602			77.638		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	130.224	1.323	55	72.297	4.595	746

²⁸ ATC-codes R03BB04, R03BB05, R03BB06 en R03BB07

²⁹ tiotropium: SPIRIVA

³⁰ aclidinium: BRETARIS

³¹ glycopyrronium: SEEBRI

³² umeclidinium: INCRUSE

³³ ATC-codes R03BA01 beclometasone, R03BA02 partim budesonide, R03BA05 partim fluticasone propionaat, R03BA08 ciclesonide en R03BA09 fluticasone furoaat

³⁴ ATC-codes R03BA02 partim budesonide en R03BA05 partim fluticasone propionaat

i.8.4. Omalizumab XOLAIR

Sinds 1.6.2015 is omalizumab 150 mg vergoedbaar buiten de pneumologie, namelijk voor ernstige situaties van chronisch spontaan urticaria. Daarom nemen we voor het jaar 2015 enkel de data van patiënten bij wie het eerste voorschrift afkomstig was van een pneumoloog, en niet van een dermatoloog noch internist.

Tabel 13. Xolair 2013-2015

XOLAIR 75-mg en 150-mg	2013	2014	2015
Aantal patiënten	476	568	658
Aantal DDD ³⁵	116.438	141.741	177.520
RIZIV-kost (miljoen €)	4,8	5,9	6,8

Voor het jaar 2015 maken we verder het onderscheid naar de volgende leeftijdstranches: < 12 jaar; 13-18 jaar; 19-40 jaar; > 40 jaar.

Tabel 14. Xolair 2015 - leeftijdstranches

XOLAIR 75-mg en 150-mg Jaar 2015	< 12 jaar	13 – 18 jaar	19 – 40 jaar	> 40 jaar
Aantal patiënten	1	22	140	495
Aantal verpakkingen volgens aantal verpakkingen/patiënt/jaar:				
- 1 – 6/jaar	0	6	74	214
- 7 – 13/jaar	0	32	271	713
- > 13/jaar	27	818	3.802	15.176
Aantal DDD	211	7.102	34.748	135.459
RIZIV-kost (miljoen €)	< 0,0	0,3	1,3	5,2

Verder onderzoek is lopend bij het Intermutualistisch Agentschap naar hospitalisatiegegevens (op anonieme wijze) van de patiënten behandeld met omalizumab. Dit onderzoek loopt op vraag van het Bureau van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen en het Kabinet Sociale Zaken. Uit bovenstaande tabel blijkt alvast dat 495 patiënten minstens 40 jaar oud waren; 303 patiënten (of 28 %) van de voorschriften waren voor patiënten van minstens 60 jaar oud.

³⁵ De WHO neemt als dagdosis 16 mg omalizumab. Dit is dan ook hier de gebruikte rekeneenheid.

i.8.5. Internationale vergelijking

Op basis van de OECD-databank is het mogelijk de Farmanet-data uit België te vergelijken met verbruikscijfers uit andere landen. Het laatste jaar dat een internationale vergelijking toelaat, is het jaar 2014. Van de klasse der bronchodilatoria (R03) werd telkens het gebruiksvolume, uitgaande van de DDD, voor elke molecule berekend. De parameter voor internationale vergelijking is, terecht, het aantal DDD/1.000 inwoners/dag.

Voor de volgende Europese landen kan aldus bekomen worden, voor het jaar 2014:

Tabel 15. Bronchodilatoria: aantal DDD/1.000 inwoners/dag in Europa

Bronchodilatoria R03 Land	Aantal DDD/1.000 inwoners/dag
Verenigd Koninkrijk	94,7 (schatting)
Finland	69,2
Noorwegen	63,6
Nederland	60,0
Denemarken	58,9
België	52,8
Zweden	52,4
Duitsland	50,9
Griekenland	50,1
Spanje	47,4
Tsjechië	46,7
Hongarije	42,0
Slovakije	41,2
IJsland	41,1
Italië	40,4
Slovenië	39,6
Portugal	29,3
Luxemburg	24,3 (schatting)
Estland	23,4
Oostenrijk	20,9

i.8.6. Addendum: Azithromycine gebruik

Hieronder volgt het gebruik van azithromycine, met aandacht voor het chronisch gebruik, eigen aan COPD-patiënten. Het gaat zowel om ZITROMAX als de talrijke generieken met azithromycine als actief bestanddeel. Vele generieken zijn vergoedbaar geworden in de loop van het jaar 2014.

Tabel 16. Gebruik van azithromycine 2013-2015

azithromycine 250-mg en 500-mg	2013	2014	2015
Aantal patiënten	218	4.898	11.690
Aantal DDD ³⁶	2.800	121.430	615.380
RIZIV-kost (€)	3.386	143.899	593.907

³⁶ De WHO neemt als dagdosis 300 mg voor een orale behandeling met azithromycine. Dit is dan ook hier de gebruikte rekeneenheid.

Voor het jaar 2015 nemen we de opdeling volgens leeftijd: jonger of gelijk aan 40 jaar versus ouder dan 40 jaar.

Tabel 17. Gebruik van azithromycine: opdeling volgens leeftijd

azithromycine 250-mg en 500-mg Jaar 2015	≤ 40 jaar	> 40 jaar
Aantal patiënten	2.567	9.123
Aantal DDD volgens DDD/patiënt/jaar:		
- < 30/jaar	20.680	55.570
- 30 – 100/jaar	22.640	171.160
- 101 – 180/jaar	23.790	168.110
- 181 – 365/jaar	31.260	84.550
- > 365/jaar	20.520	17.100
Aantal DDD	118.890	496.490
Aantal verpakkingen	5.989	27.461
RIZIV-kost (€)	113.321	480.586

i.8.7. Bespreking en besluit

- Op 10 jaar tijd is het gebruik van bronchodilatoria toegenomen van 10% naar 15% van de Belgische bevolking. Dit roept de vraag op of deze vorm van gemakkelijk voor te schrijven farmaca steeds wordt voorgeschreven in situaties van bronchusobstructie.
- Subklassen met bèta₂-adrenergica
SABA (4% der bevolking) worden vooral bij jongeren gebruikt, meestal voor korte periodes. LABA's in monotherapie worden relatief weinig voorgeschreven (0,5% van de bevolking) in tegenstelling tot LABA + ICS (7% van de bevolking). LABA + ICS worden doorgaans bij ouderen gebruikt, meestal voor korte periodes. De groep patiënten met SABA + SAMA behandeling is stabiel (300.000 patiënten); de nieuwe klasse LABA + LAMA (< 20.000 patiënten) voegt zich hier bovenop.
- Subklassen zonder bèta₂-adrenergica
Hieronder volgt een bespreking als zodanig, niet in relatie met gelijktijdig SABA of LABA. SAMA (270.000 patiënten) worden kortdurend gebruikt, meer bij jongeren dan bij ouderen. De nieuwe LAMA (70.000 patiënten) lijken exclusief voor oudere patiënten te zijn, met een gebruik gedurende minstens 6 maanden per jaar. Vijf % van de bevolking neemt ICS, met een licht overwicht voor de preparaten zonder nebulisatie; hun gebruik is globaal voor een duur korter dan 6 maand per jaar.
- Het gebruik van XOLAIR kent een opmars de voorbije jaren bij astmatici, met name bij ouderen die het chronisch injecteren.
- Internationaal is het gebruik van bronchodilatoria (R03) in België zo hoog als in Scandinavië en Nederland. De Zuid-Europese landen kennen doorgaans een lager verbruik.
- Het gebruik van azithromycine kent een opmars van enkele honderden patiënten naar tienduizend patiënten vandaag. Het gebruik is manifest chronisch.



Referenties

- Folia Pharmacotherapeutica. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique – Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. Statistics on Pharmaceutical consumption. <http://stats.oecd.org>
- Albert RK et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. The New England Journal of Medicine 2011;365:689-698.



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?

1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

1.1.1.1. Astma

Drie van de geselecteerde richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) bespreken strategieën om de mate van therapietrouw in te schatten, en om deze te verbeteren.

Mogelijke strategieën om therapie-ontrouw te identificeren:

- Een empathische, niet-beoordelende vraag
- Nagaan van de laatste datum van het voorschrift of de datum op de inhalator
- Een bevestiging van de apotheek dat de patiënt het voorschrift heeft opgehaald
- Het testen van biomarkers bij ernstig/moeilijk astma (FeNO of biochemische urinaire assays)

Mogelijke strategieën om therapietrouw te bevorderen:

- *Patient empowerment* (versterken van de positie van de patiënt), *shared decision making* (gezamenlijke besluitvorming door zorgverlener en patiënt)
- Houd rekening met de kosten
- Informatie
- Praktische ondersteuning: bijv. een herinneringssysteem voor de inhaler
- Vereenvoudigen van dosisschema's: bijv. ICS één maal per dag versus twee maal per dag
- Gedragsondersteuning: bijv. therapie
- Huisbezoeken door een astmaverpleegkundige



1.1.1.2. COPD

Geen van de geselecteerde richtlijnen hadden aanbevelingen over het opsporen van therapie-ontrouw of over strategieën om therapietrouw bij COPD te verbeteren.

1.1.2. Wat zeggen de studies?

1.1.2.1. Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij astma

Er zijn verschillende manieren om therapietrouw te meten in een klinische setting (Zie hoofdstuk 1.1.1. Richtlijnen). Verschillende interventies om therapietrouw aan astmamedicatie te verbeteren werden bestudeerd. Deze interventies betreffen verschillende geneesmiddelen.

De meeste interventies om therapietrouw te verbeteren zijn multifacetair: ze richten zich op verschillende aspecten van het astmabeleid en kunnen educationele en gedragscomponenten bevatten. Een betere therapietrouw wordt meestal vastgesteld, maar wordt niet altijd vergezeld door een meetbare klinische verbetering. (Moullec 2012, Barnes 2015)

Sommige (mobiele) applicaties om zelfmanagement te verbeteren, kunnen astma-eindpunten en kwaliteit van leven verbeteren. We weten niet of ze therapietrouw verbeteren. Aangezien iedere studie een verschillende (multifactoriële) interventie toepaste, en niet alle studies statistisch significante verbeteringen constateerde, blijft het onduidelijk welke factoren bijdragen tot het succes (Hui 2016, Ahmed 2016).

Herinneringssystemen voor patiënten, bijvoorbeeld via SMS of geautomatiseerd bellen, verbeteren de therapietrouw. We weten niet of ze klinische eindpunten verbeteren (Tran 2014, Foster 2014, Yasmin 2016).

Er is onvoldoende evidentie over de rol van cognitieve gedragstherapie voor het verbeteren van de therapietrouw aan medicatie bij astma (Kew 2016b).

Een interventie geleid door de apotheker zou nuttig kunnen zijn om de inhalatietechniek te verbeteren. Er zijn meer studies nodig om de impact op klinische eindpunten en therapietrouw te evalueren (Pande 2013, Benavides 2009, Olivera 2016).

1.1.2.2. Therapietrouw aan medicatie verbeteren bij COPD

Gebaseerd op volgende referenties: Bryant 2013, Pinnock 2013, Leiva-Fernandez 2014, Tommelein 2014, Wei 2014.

De meeste interventies om therapietrouw aan medicatie bij COPD te verbeteren waren multifacetair (ziekte-educatie, inhalatoren, ondersteuning bij therapietrouw...).

In 5 RCT's werden de interventies uitgevoerd door een apotheker, in 1 RCT door een eerstelijns team (vaak een verpleegkundige) en in 1 RCT werd niet gespecificeerd wie de interventie uitvoerde.

De meeste interventies bereikten betere therapietrouw aan medicatie in vergelijking met de gebruikelijke zorg, soms resulterend in minder hospitalisaties voor exacerbaties (maar in de meeste studies werd dit niet gemeten).



2 RCT's voerden een interventie uit met een elektronisch inhalatietoestel dat therapietrouw mat. Deze wordt niet in een klinische setting gebruikt.

1.2. Wat zegt de deskundige? (Artoisenet 2017)

1.2.1. Hoe kan de therapietrouw worden geëvalueerd?

Het verifiëren en vooral het evalueren van therapietrouw is een middel om samen met de patiënt te werken rond dit probleem en dit gaat verder dan het simpelweg identificeren van een therapieontrouwe patiënt door de zorgverlener.

Er bestaan talrijke methoden om de therapietrouw te evalueren (Dekhuijzen 2007), zowel direct als indirect:

- Een dagboek voor de inname van het geneesmiddel
- Meting van het verbruik (bijv. voorschriften afgeleverd door de openbare officina, door het gebruik van het Gedeeld Farmaceutische Dossier bij patiënten te bevorderen)
- Technieken voor het tellen van geneesmiddelen (aantal dagen dat wordt gedekt) of wegen van de inhalatie-apparaten
- Vragenlijsten - voorgeschiedenis van de patiënt
- Geïntegreerd elektronisch apparaat (bijv. « SmartMist » dat de datum en het uur van de inname registreert)
- Inname van het geneesmiddel wordt vastgesteld door een derde partij
- Observatie van de gebruikstechniek (+/- educatieve hulpmiddelen) en evaluatiefiches
- Meten van de kwaliteit van leven, evaluatie van de symptomen, ACT (Asthma Control Test), gebruik van orale corticoïden/bronchodilatoren via verstuiving/antibiotica, bezoeken aan de spoedgevalleenafdeling, hospitalisaties, afwezigheid op het werk

Wat betreft de gesprekken met de patiënten leggen alle studies veel nadruk op het belang van het formuleren van de vragen: het moeten open vragen zijn, ze mogen geen schuldgevoelens opwekken en moeten de patiënt toelaten om uit te gaan van zijn dagelijks leven. Het is echter niet altijd gemakkelijk om gevallen van therapieontrouw te ontdekken. Er werden vragenlijsten uitgewerkt (waaronder die van Morisky-Green (Morisky 1986)) om de zorgverlener hierbij te helpen. Ze zijn vaak aangepast voor bepaalde chronische aandoeningen (bijv. Girerd en arteriële hypertensie in 2001 (Girerd 2001)). En recenter hebben Plaza et al. (Plaza 2016) een vragenlijst uitgewerkt aangepast voor patiënten met astma en COPD, om de therapietrouw met inhalatie-apparaten na te gaan (tabel 18).

**TABEL 18.** Vragenlijst therapietrouw (Plaza 2016)

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					
Patient domain: questions, responses (scores)					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
Health care professional domain: questions, responses (scores)					
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.					

1.2.2. Hoe kan de therapietrouw worden verbeterd?

Ondanks de vele literatuur zijn er slechts weinig specifieke interventies die een voordeel hebben kunnen aantonen op het vlak van therapietrouw en een gelijktijdige objectieve impact op een onderzochte chronische aandoening.

Nieuwlaat et al. publiceerden in 2014 een Cochrane review (Nieuwlaat 2014) van interventies die gericht waren op het bevorderen van therapietrouw bij langdurige behandelingen (waaronder astma en COPD). De kenmerken en de effecten van deze interventies varieerden tussen de studies. Meerdere interventies toonden werkzaamheid aan bij chronische aandoeningen (bijv. versterkte steun door de naaste omgeving, educatie/advies door een apotheker, dagelijkse ondersteuning bij de behandeling), maar men weet momenteel niet hoe men de therapietrouw op een constante manier kan verbeteren zodat het volledige gunstige effect van de behandelingen kan worden verkregen.

In het licht van de gepubliceerde resultaten lijkt het doel “de therapietrouw verbeteren” bij patiënten met astma of COPD, moeilijk te verwezenlijken. Er komen echter verschillende actiepistes naar voren.



1.2.2.1. Identificatie van hindernissen voor therapietrouw

Slechte therapietrouw kan worden verdeeld in 2 categorieën: niet-intentioneel en intentioneel. We spreken van niet-intentionele slechte therapietrouw wanneer de patiënt zijn behandeling niet goed heeft begrepen (hij heeft het voorgeschreven geneesmiddelen schema slecht begrepen of hij gebruikt zijn inhalatie-apparaat op een foutieve manier). De term 'intentioneel' betekent dat de patiënt goed heeft begrepen waaruit zijn behandeling bestaat, maar dat hij zich niet correct houdt aan de ontvangen instructies. Zodra men de oorzaak hiervan heeft geïdentificeerd, is het gemakkelijker om interventies in te stellen (bijv. wanneer de patiënt vaak vergeet zijn inhalator te gebruiken, kan men een herinneringssysteem instellen).

1.2.2.2. Informatie van de patiënt

De in de literatuur gepubliceerde gegevens tonen duidelijk aan dat een goede opleiding een betere therapietrouw met zich meebrengt (Brocklebank 2001), zowel wat betreft het respecteren van de frequentie van de innames als het gebruik van een correcte inhalatietechniek.

Er kunnen verschillende communicatiekanalen (mondelinge en schriftelijke informatie, opleidingsvideo's) worden gebruikt. Het blijkt dat schriftelijke informatie alleen onvoldoende is, vandaar het belang om dit te combineren met andere informatiemethoden. Op het internet kan men enorm veel hulpmiddelen vinden waarmee de therapietrouw en het gebruik van inhalatie-behandelingen kan worden verbeterd (bijv. informatieve brochures over de aandoening, informatiefiche per type apparaat, demonstratievideo's...).

Informatiesessies/consultaties die in groep of individueel kunnen worden georganiseerd (met of zonder een familielid) en gegeven door een arts, een apotheker en/of een verpleegkundige kunnen eveneens bijdragen tot een verbeterde therapietrouw bij de patiënt (Garcia-Aymerich 2007, Jarab 2012).

1.2.2.3. Therapeutische educatie van de patiënt

Therapeutische educatie is onontbeerlijk om een gunstige houding van de patiënt ten aanzien van hun therapie aan te moedigen en hen toe te laten hun ziekte en hun behandeling autonoom te beheren. In het kader van astma en COPD bestaat therapeutische educatie er vooral in de patiënt zijn ziekte en behandeling beter te laten begrijpen, en dan vooral het belang van de onderhoudsbehandeling en de crisisbehandeling. Het is ook belangrijk dat de patiënt vroegtijdig de alarmsignalen (astma-aanval of exacerbatie van COPD) kan herkennen en weet hoe hij die kan controleren. De inhalatietechnieken moeten mondeling worden uitgelegd en regelmatig gecontroleerd en opnieuw getoond.

Apothekers hebben een positieve invloed op verschillende klinische doelstellingen bij astma (percentage gecontroleerde patiënten, score van de test voor controle, ernst en symptomen) (Garcia-Cadenas 2016). 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 (Jarab 2012, Tommelein 2014, Khmour 2009). In oktober 2013 zagen in België de 'Begeleidingsgesprekken voor Goed gebruik van Geneesmiddelen' (GGG) het licht voor astmapatiënten die zich in een openbare officina aanmelden met een voorschrift voor een inhalatiecorticosteroïde. Dit is een vergoede dienstverlening door de apotheker (die echter gratis is voor de patiënt) die helpt bij de naleving van de behandeling en die gebeurt na het werk en de competentie van de arts (longarts of huisarts) in het kader van een patiëntgerichte benadering. Ondanks de sterke punten en de opportuniteiten van dit project, waren



er bepaalde zwakke punten en risico's waardoor het zich momenteel niet ten volle kan ontplooiën (tabel 19) (Matthé 2015). In 2017, met de invoering van de 'Begeleidingsgesprekken voor Goed gebruik van Geneesmiddelen' (GGG), breidde het actieveld van de openbare officina zich niet alleen uit tot gesprekken voor chronische patiënten met astma of COPD, maar ook voor patiënten waarvan de therapietrouw suboptimaal is (GGG therapietrouw). Het lijkt ons daarentegen van essentieel belang om de informatie over het bestaan, de praktische modaliteiten en de inhoud van dit(dez) project(en) te vergroten.

TABEL 19. *Gezichtspunten van de huisartsen en longartsen over het begeleidingsgesprek voor goed gebruik van geneesmiddelen voor astmapatiënten: een kwalitatieve enquête. (Matthé 2015)*

Sterke punten	Zwakke punten
▪ Nut voor de patiënt: Betere inhalatietechniek Betere therapietrouw	▪ Onvoldoende informeren van de huisarts ▪ Basistaak van de apotheker ▪ Gebrek aan communicatie ▪ Te hoog honorarium ▪ Buiten de competenties van de apotheker ▪ Inclusiecriteria weinig duidelijk en beperkt ▪ Geen aanvullende vorming nodig
Opportunities	Risico's
▪ Overdracht van het verslag aan de arts via Hector® of MediBridge® ▪ Einde van de verplichting van een afspraak te moeten maken voor een 'Begeleidingsgesprek nieuwe medicatie' (BNM) ▪ Verduidelijking van de diagnose: - Vermelding van de diagnose op het voorschrift - Centraal medisch dossier - BNM enkel op voorschrift ▪ Uitbreiding van de inclusiecriteria ▪ Continue vorming als voorwaarde voor BNM ▪ Bevorderen van overleg tussen arts en apotheker	▪ Risico van het geven van een advies dat tegenstrijdig is met dat van de arts ▪ Noodzaakt tijd, personeel en materiaal ▪ Gebrek aan motivatie van patiënt en apotheker ▪ Risico van in gevaar brengen van de relatie tussen arts en apotheker

1.2.2.4. Vorming van de zorgverleners

Het is essentieel om niet alleen de patiënten, maar ook de professionele zorgverleners op te leiden wat betreft kennis en technieken van inhalatie. Ze zijn allemaal betrokken partij (artsen, apothekers, verpleegkundigen en kinesitherapeuten) en moeten eveneens gesensibiliseerd en/of opgeleid worden om een betere therapeutische educatie op het vlak van astma en COPD te verstrekken. Een goede samenwerking met de patiënt, vaardigheden bij het communiceren en inzicht in de hindernissen die een goede therapietrouw in de weg staan, zijn onontbeerlijke competenties om in staat te zijn een optimale vorming te verzekeren (Foster 2016).

Ook andere beroepsgroepen kunnen hulp verlenen in functie van de aard van de competenties die de patiënt moet ontwikkelen: thuisverpleegkundige, tabacoloog, arbeidsarts, ergotherapeut...

1.2.2.5. Verbetering van de communicatie

Communicatie is onmisbaar voor het verzekeren van zorgcontinuïteit. Dit heeft zowel betrekking op de relaties tussen zorgverleners (longartsen, huisartsen, specialisten, apothekers,



verpleegkundigen...) als met de patiënt. Deze laatste moet geraadpleegd/betrokken worden bij elke aanpassing van zijn behandeling (bijv. het apparaat niet vervangen zonder daarover met de patiënt eerst overlegd te hebben). Het is belangrijk om initiatieven te nemen (of de reeds bestaande te gebruiken) waardoor de communicatie en de overdracht van informatie wordt verbeterd tijdens fasen die als 'kritiek' worden beschouwd, bijvoorbeeld bij het veranderen van arts/apotheker of tijdens de overgang tussen verschillende zorgomgevingen (bijv. thuis en het ziekenhuis) (Spinewine 2010). Webplatforms en/of -applicaties die toelaten om te informeren, op te leiden, te monitoren en te communiceren kunnen een positieve invloed hebben op de therapietrouw van de patiënten. De samenwerking tussen de huisarts en de apotheker kan eveneens een positieve invloed hebben op de behandeling van chronische aandoeningen.

1.2.2.6. Regelmatige evaluatie

Na verloop van tijd vermindert de therapietrouw en neemt het risico toe dat nieuwe fouten worden gemaakt door de patiënt bij het gebruik van de apparaten. Het is dus belangrijk om regelmatig (en bij elke gelegenheid die zich voordoet) met de patiënt zijn mate van therapietrouw en zijn inhalatietechniek te overlopen (GINA 2017-richtlijn).

Er is nog zeer veel verbetering mogelijk om de therapietrouw van patiënten die aan astma of COPD lijden, te bevorderen. Het verbeteren van de therapeutische aanpak moet onvermijdelijk gepaard gaan met maatschappelijke innovatie, nl. het verbeteren van het zorgsysteem (bijv. sensibiliseringscampagnes, invoeren van programma's voor therapeutische educatie, uitbreiding van BNM, educatieve sessies...) terwijl tegelijkertijd de samenwerking tussen zorgverleners wordt versterkt.

1.2.3. Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?

Deze vraag wordt niet beantwoord in de teksten van de deskundigen.

Tijdens de consensusvergadering antwoordt een deskundige (Brusselle) 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.

1.3. Wat besluit de jury?

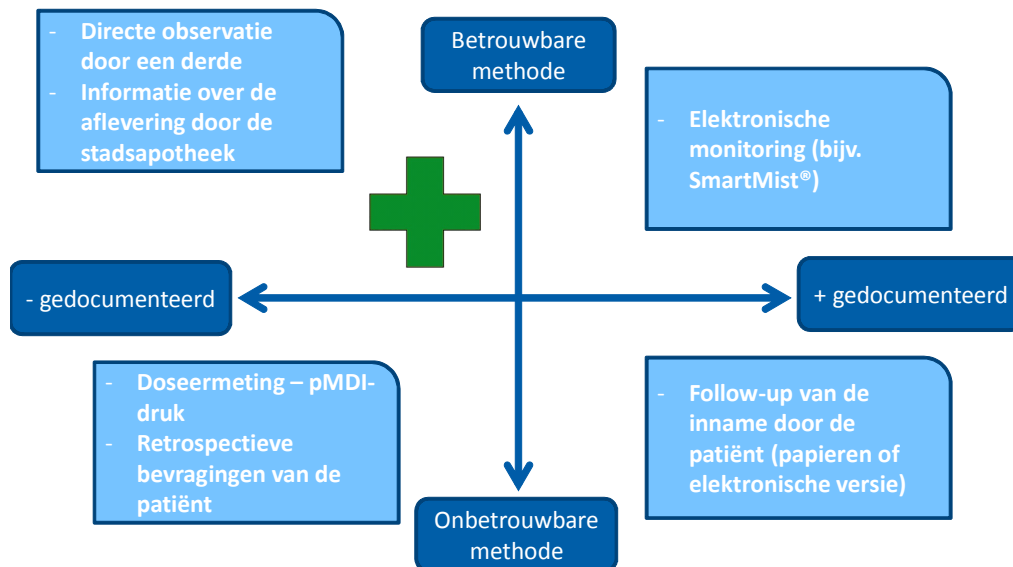
Het gebrek aan therapietrouw blijft een belangrijk probleem. Volgens een rapport van de WHO zou het aantal chronisch zieken dat zijn behandeling volgt zoals het moet, slechts 50% bedragen. Deze verminderde therapietrouw heeft verschillende negatieve klinische en economische gevolgen, niet alleen individueel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

1.3.1. 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 18.** Vragenlijst therapietrouw (Plaza 2016)

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*).

1.3.2. 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 (Moullec 2012, Barnes 2015).

Uit de literatuur blijkt dat voor patiënten met COPD, de meeste interventies een betere therapietrouw bereikten, met soms minder hospitalisaties (Bryant 2013, Tommelein 2014, Jarab 2012, Khmour 2009).

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 (Brocklebank 2001, Garcia-Aymerich 2007, Jarab 2012). *(GRADE C, sterke aanbeveling)*

De middelen die voorgesteld worden door de deskundigen en door de literatuur bestaan onder meer uit kennis van alle zorgverstrekkers 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 zorgverstrekker 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 (Pande 2013, Benavides 2009, Olivera 2016). 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 (Jarab 2012, Tommelein 2014, Khdour 2009).

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 (Spinewine 2010). *(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)*

1.3.3. Welke indicatoren moeten voor welke actoren worden gehanteerd?

De jury sluit zich aan bij het mondelinge antwoord van een deskundige (Brusselle) 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?

2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Geen informatie.

1.1.2. Wat zeggen de studies?

Gebaseerd op de volgende referenties: Broeders 2009, Vincken 2010, Broeders 2011, Laube 2011.

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

De keuze voor het inhalatiesysteem zou gebaseerd moeten zijn op patiëntenkenmerken (coördinatie, inspiratoire flow). Elke patiënt zou adequate instructies moeten ontvangen over de correcte inhalatietechniek en deze zou regelmatig moeten worden nagegaan en herhaald. Dit betekent dat de zorgprofessional voldoende kennis zou moeten hebben over de inhalatoren om het gepaste apparaat te kiezen en (belangrijk) om het gebruik van de inhalator correct aan te leren.

Een inhalator die verschillende geneesmiddelen combineert of hetzelfde type van inhalator voor verschillende geneesmiddelen, zou therapietrouw kunnen bevorderen en fouten kunnen verminderen.

2.2. Wat zegt de deskundige? (Artoisenet 2016)

2.2.1. Inhalatie-apparaten

Op enkele jaren tijd kende de Belgische markt een sterke toename in het aantal farmaceutische specialiteiten die beschikbaar zijn voor het behandelen van astma en COPD. Er werden regelmatig nieuwe inhalatiesystemen ontwikkeld die toegevoegd werden bij de al bestaande apparaten. Elk type apparaat heeft eigen gebruiksaanwijzingen, voor- en nadelen. Dit grote aanbod aan systemen heeft theoretisch het voordeel dat een juiste keuze kan gemaakt worden aangepast aan de patiënt. Nochtans duiden beschikbare gegevens aan dat er behoorlijk wat leemtes zijn in de kennis van professionele zorgverleners en patiënten aangaande het hanteren en toedienen van inhalatiegeneesmiddelen. Het theoretisch voordeel van deze diversiteit vertaalt zich dus niet altijd ook zo in de praktijk.



Over het algemeen kunnen de inhalatiesystemen worden gegroepeerd in 3 categorieën, in functie van de manier waarop het gebruikte geneesmiddel wordt verspreid. Tabel 20 geeft de voor- en nadelen weer van de verschillende apparaten.

Tabel 20. Inhalatie-apparaten: voor- en nadelen (gewijzigd en aangepast van: Broeders 2009 en Inhalatietherapie, praktische gids voor zorgverleners, Cathy Lodewijckx en Daniel Schuermans, Uitgeverij Acco, 2008)

Type inhalator	Voordelen	Nadelen
pMDI	-Constante dosis (onafhankelijk van de inhalatietechniek) -Compact, gemakkelijk mee te nemen -Geschikt voor noodsituaties -Dosisteller op sommige apparaten -Wordt niet gemakkelijk besmet	-Moeilijk in gebruik (Vergt hand adem coördinatie en correcte inademing) -Kan niet worden gebruikt voor jonge kinderen, verzwakte personen -Longdepositie afhankelijk van inspiratoire flux van de patiënt -Hoge depositie in mond en slokdarm (! corticoiden) -Aanloopfase nodig -Bevat drijfgas met broeikaseffect – «Cold freon effect»* (CFC > HFA) -Geen dosisteller op sommige apparaten
pMDI + kamer	-Coördinatie niet nodig → aangepast voor zuigelingen, jonge kinderen, personen op leeftijd -Verhoging van longdepositie -Sedimentatie van grote deeltjes in de kamer → minder depositie in de mond en slokdarm -Geschikt voor noodsituaties -Geluidssignaal voor sommige kamers	-Omslachtig -Manipulatie -Montage -Onderhoud 1x/week (anders verminderde doeltreffendheid) -Bijkomende kosten
pMDI geactiveerd door ademhaling ("Autohaler®")	-Constante dosis -Compact, gemakkelijk mee te nemen -Meer nood aan coördinatie -Geluidssignaal ("klik") -Het apparaat blokkeert wanneer het leeg is	-Meer manipulatie nodig -aanloopfase (de hendel omhoog doen voor elke inname) -Inademingsdebiet van min. 30 L/minuut tot aan de "klik" -Bevat drijfgas met broeikaseffect -Geen dosisteller -Slechts voor weinig actieve bestanddelen beschikbaar -«Cold freon effect»* (CFC > HFA)
SMI	-Afgiftesnelheid van het geneesmiddel is duidelijk lager → gemakkelijke inademing → longdepositie wordt bevorderd -Inhalatiekamer niet nodig -Geen invloed van het inademingsdebiet op de grootte van de deeltjes -Beperkte depositie in mond en slokdarm	-Montage, veel manipulaties tijdens het eerste gebruik -Aanloopfase nodig -Emissie geactiveerd met de hand → gemakkelijke manipulatie, maar niet geëlimineerd -Toediening van verschillende doses nodig -Beschikbaar voor weinig actieve bestanddelen



	-Compact, gemakkelijk mee te nemen -Constance dosis -Dosisteller -Zonder drijfgas	
DPI	-Compact en draagbaar -Zonder drijfgas -Geen coördinatie nodig, kan zelfs worden gebruikt door patiënten met problemen met de fijne motoriek - Met dosisteller -Beschikbaar voor de meeste actieve bestanddelen	-Longdepositie afhankelijk van inspiratoire flux van de patiënt (moet groot zijn: 30-60 L/minuut) -Afgesloten voor kinderen jonger dan 5 jaar, verzwakte personen of personen met een ernstige vermindering van het inademiingsdebit -Niet-verwaarloosbare deposities in mond en slokdarm -Gevoelig voor vocht -Alle systemen hebben een verschillende gebruiksaanwijzing -Niet geschikt voor noodsituaties
Vernevelingstoestellen	-Actieve medewerking van de patiënt is minder nodig → geschikt voor jonge kinderen, verzwakte patiënten -Geen coördinatie nodig -Geschikt voor noodsituaties -Werkzaam zelfs bij zwak inademiingsdebit -Mogelijkheid om verschillende actieve bestanddelen te combineren (! compatibiliteiten)	-Omslachtig -Lawaaierig -Afhankelijk van een energiebron -Toedieningsduur (max. 10 minuten) + voorbereidingstijd -Onderhoud en risico op contaminatie (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) -Kosten van het apparaat en de geneesmiddelen

CFC = chloorfluorkoolstoffen; HFA= hydrofluoroalkaan

*"Cold freon effect" = koud gevoel in de keel dat de inademing van de patiënt plots kan onderbreken

SMI: Soft Mist Inhaler ("Respimat®"), pMDI: pressurised Metered-Dose Inhaler, DPI: Dry Powder Inhaler

2.2.2. Keuze van inhalatie-apparaat

De kenmerken van het apparaat, het vermogen van de patiënt om het juist te gebruiken, de voorkeuren van de patiënt en de kennis/mogelijkheden van de arts moeten worden overwogen vooraleer een inhalatiesysteem voor te schrijven om hieruit zoveel mogelijk klinisch voordeel te kunnen halen.

Bij het initiële voorschrijven van een apparaat moet rekening worden gehouden met volgende elementen (Vincken 2010):

2.2.2.1. Doeltreffendheid en veiligheid

Er lijkt geen klinisch significant verschil te zijn op het vlak van doeltreffendheid en veiligheid tussen de verschillende inhalatie-apparaten indien de patiënten de inhalatietechniek die wordt aanbevolen door de fabrikant, correct toepassen (Laube 2011).



2.2.2.2. Beschikbaarheid

Wanneer het geneesmiddel of de geneesmiddelklasse wordt gekozen, is het goed te overwegen welke types apparaten beschikbaar zijn om het gewenste geneesmiddel toe te dienen.

2.2.2.3. Eenvoudig in gebruik

Het is belangrijk zich ervan te verzekeren dat het apparaat aangepast is aan de patiënt (leeftijd, ademhalings-/ lichamelijke/cognitieve capaciteiten) en na te gaan of de patiënt in staat is om het apparaat correct te gebruiken. Fouten bij het manipuleren werden al beschreven bij astma, evenals het samengaan ervan met een slechte controle van de aandoening. De studie van Molimard et al. liet toe om ook bewijs te leveren van een verband tussen de zogenaamd 'kritieke' fouten bij de manipulatie en ernstige exacerbaties bij COPD (Molimard 2017).

Onderstaande figuur 1 kan de arts helpen om een apparaat te kiezen dat aangepast is aan de inademingsmogelijkheden en de coördinatie van de patiënt.

Figuur 1. Keuze van een aangepast inhalatiesysteem in functie van de inademings- en coördinatiemogelijkheden van de patiënt (Gewijzigd en aanpast van Laube 2011)

Goede coördinatie	Slechte coördinatie
○ Inspiratoir debiet ≥ 30 L/minuut • pMDI+/- kamer • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • DPI • SMI ○ Inspiratoir debiet < 30 L/minuut • pMDI+/- kamer • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • SMI	○ Inspiratoir debiet ≥ 30 L/minuut • pMDI + KAMER • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • DPI • (SMI) ○ Inspiratoir debiet < 30 L/minuut • pMDI + KAMER • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • (SMI) • Vernevelingsapparaat

2.2.2.4. Vereenvoudiging van het behandelingsschema

Om het aantal apparaten te verminderen dat door de patiënt wordt gebruikt en om het risico op verwarring/fouten te vermijden en het opleidingsproces te vergemakkelijken, is het vaak nuttig om geneesmiddelencombinaties voor te schrijven in één enkel combinatie-apparaat. Indien dit niet kan, schrijft men meerdere geneesmiddelen voor met een identiek of gelijkaardig apparaat. Bij sommige patiënten kan de toedieningsfrequentie ook een element zijn dat in overweging moet worden genomen (bijv. toediening 1 x/dag in plaats van 2 x/dag) (Bourbeau 2008, Lareau 2010).

2.2.2.5. Kosten en terugbetaling

Om de kosten voor de patiënt en voor de maatschappij te beperken, is het belangrijk om de terugbetalingsvoorwaarden te respecteren (wanneer die er zijn) en, in de mate van het mogelijke, specialiteiten voor te schrijven die worden terugbetaald door het RIZIV.



2.2.2.6. Vertrouwen

Het is van essentieel belang om de patiënt te betrekken bij de keuze van het apparaat. Wanneer men weet aan welk systeem de patiënt de voorkeur geeft (bijv.: geeft de voorkeur aan een type inhalatiekamer, eenvoudig in gebruik, auditieve of visuele controlesignalen...) verhoogt dit de kans dat het systeem wordt gebruikt.

“Het slechtste apparaat is het apparaat dat de patiënt niet kan/wil gebruiken.”

2.2.2.7. Kennis

Het is essentieel dat de arts die het voorschrift aflevert, het gekozen apparaat ook kent. Alleen dan kan hij de nodige uitleg en demonstratie geven om optimaal gebruik door de patiënt te garanderen.

2.3. Wat besluit de jury?

Het correcte gebruik van het inhalatiesysteem is belangrijk. Uit gegevens van de deskundige (Ninane 2017) blijkt dat fouten in gebruik frequent kunnen voorkomen, en kunnen leiden tot exacerbaties en hospitalisatie bij COPD-patiënten.

Tabel 21. Fouten inhalatiesysteem (Molimard 2017)

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 (Gewijzigd en aangepast van Laube 2011)

Goede coördinatie	Slechte coördinatie
○ Inspiratoir debiet ≥ 30 L/minuut • pMDI+/- kamer • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • DPI • SMI ○ Inspiratoir debiet < 30 L/minuut • pMDI+/- kamer • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • SMI	○ Inspiratoir debiet ≥ 30 L/minuut • pMDI + KAMER • (pMDI geactiveerd door ademhaling) • DPI • (SMI) ○ Inspiratoir debiet < 30 L/minuut • 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 (Broeders 2009, Vincken 2010, Broeders 2011, Laube 2011).

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 et 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.

3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1. Werkzaamheid

3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Eén richtlijn (ERS/ATS 2014) had geen aanbevelingen omtrent het gebruik van LAMA in (ernstig) astma.

Eén richtlijn (NHG ASTMA 2015) stelt dat LAMA geen rol hebben in de behandeling van astma in de eerste lijn.

Eén richtlijn (GINA 2016) beveelt aan tiotropium te overwegen als een aanvulling bij ICS/LABA, wanneer de astmacontrole onvoldoende is met een matige tot hoge dosis ICS/LABA.

Eén richtlijn (SIGN/BTS 2016) beveelt aan een LAMA te overwegen als de astmacontrole slecht blijft op een lage dosis ICS/LABA, ofwel als een derde medicatie toegevoegd aan ICS/LABA, ofwel in combinatie met ICS, zonder LABA.

3.1.1.2. Wat zeggen de studies?

3.1.1.2.1. LAMA + ICS versus ICS in dezelfde dosis

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Anderson 2015	N=5 (Ohta 2015, Paggiaro 2014, Bateman 2011, Kerstjens 2015b, Kerstjens 2015a)	12-52 weeks	LAMA + ICS vs ICS alone at the same dose	adults >18 years, whose asthma was not well controlled by ICS alone	No remarks

Bibliography: Paggiaro 2016

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met een LAMA + ICS vergeleek met behandeling met een ICS alleen in dezelfde dosis, bij volwassenen wiens astma onvoldoende gecontroleerd was met ICS alleen.

Er werden vijf RCT's gevonden, met een duur van 12-52 weken.

Er waren geen methodologische bemerkingen bij deze RCT's.



Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de finale zoekdatum van de systematische review die hierboven werd beschreven, vergeleek ook een behandeling met een LAMA + ICS met een behandeling met ICS alleen in dezelfde dosis, bij 465 volwassen astmapatiënten die symptomatisch waren ondanks een onderhoudsbehandeling met lage tot gemiddelde dosis ICS.

De duur van deze RCT was 15 weken.

Bij deze RCT werd de allocation concealment onduidelijk gerapporteerd.

3.1.1.2.1.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Anderson 2015 (Ohta 2015, Paggiaro 2014, Bateman 2011, Kerstjens 2015b, Kerstjens 2015a) n= 2.459	MD: 0,14 L (0,10; 0,17)	SS In favour of LAMA + ICS
Paggiaro 2016 n=465	Tiotropium 2,5 mcg +ICS vs ICS Adjusted MD 110 mL (95%CI 38 to 182) Tiotropium 5 mcg+ ICS vs ICS Adjusted MD 122 mL (95%CI 49 to 194)	SS In favour of LAMA+ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met ICS alleen.

Voor deze reeks studies, waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

3.1.1.2.1.2. Endpoint: ACQ

Studies	Results	
Anderson 2015 (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014) n= 1.916	MD -0,08 (-0,19 to 0,03)	NS
Paggiaro 2016 n=465	Tiotropium 2,5 mcg vs placebo Adjusted MD 0,061 (95%CI -0,071 to 0,194) Tiotropium 5 mcg vs placebo Adjusted MD 0,014 (95%CI -0,118 to 0,146)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies, waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

3.1.1.2.1.3. Endpoint: AQLQ

Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 1.713	MD: 0,05 (-0,03; 0,12)	NS



De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse, was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

3.1.1.2.1.4. Endpoint: Exacerbations requiring oral corticoids

Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Paggiaro 2014) n= 2.277	OR: 0,65 (0,46; 0,93)	SS Favours LAMA + ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor orale corticoïden noodzakelijk was, afgenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met ICS alleen.

Voor deze meta-analyse, was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

3.1.1.2.1.5. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission

Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014, Ohta 2015) n= 2562	OR: 0,42 (0.12; 1.47)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse, was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

3.1.1.2.2. LAMA + ICS versus ICS in een hogere dosis

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Evans 2015	N=1 (Peters 2010)	14 weeks	LAMA + ICS vs higher dose ICS	>18 years old, asthma not well controlled on ICS alone	Cross-over study: carryover effect seen for asthma control days

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die LAMA + ICS vergeleek met ICS alleen in een hogere dosis, bij volwassenen wiens astma onvoldoende gecontroleerd was met ICS alleen.

Er werd enkel een crossover-RCT gevonden met een duur van 14 weken (en een washout-periode van 2 weken).



Er werd een carry-over effect waargenomen voor het eindpunt “aantal dagen waarop de astma onder controle was”.

3.1.1.2.2.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD 0,10 L (0,03 to 0,17)	SS Favours LAMA + ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat dal-FEV1 toegenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met ICS alleen in een hogere dosis.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

3.1.1.2.2.2. Endpoint: ACQ

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD -0,18 (-0,34 to -0,02)	SS Favours LAMA + ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score is afgenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met ICS alleen in een hogere dosis.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

3.1.1.2.2.3. Endpoint: AQLQ

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD 0,10 (-0,07 to 0,27)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

3.1.1.2.2.4. Endpoint: Exacerbations

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	OR 0,49 (0,09 to 2,77)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)



3.1.1.2.3. LAMA + ICS versus LABA + ICS

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2015a	4 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b)	14-24 weeks	LAMA + ICS vs LABA + ICS	18 years and older, asthma not well controlled with ICS alone	No remarks

Bibliography: Wechsler 2015(93) (BELT)

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die LAMA + ICS vergeleek met LABA + ICS, bij volwassenen wiens astma onvoldoende gecontroleerd was met ICS alleen.

Er werden vier RCT's met een duur van 14-24 weken gevonden.

Er waren geen methodologische opmerkingen bij deze RCT's.

Een bijkomende RCT die gepubliceerd werd na de laatste zoekdatum van de systematische review hierboven beschreven, vergeleek ook LAMA + ICS versus LABA + ICS bij volwassen met astma die onvoldoende onder controle was met ICS alleen.

De duur van deze RCT was 12 maanden.

Deze RCT was niet geblindeerd, en rapporteerde niet alle resultaten numeriek. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

3.1.1.2.3.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Kew 2015a (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2.026	MD: 0,05 L (0,01 to 0,09)	SS Favours LAMA + ICS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	Between-group difference: 0,020 L (-0,021 to 0,061)	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LAMA + ICS in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

3.1.1.2.3.2. Endpoint: ACQ

Studies	Results	
Kew 2015a (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Peters 2010) n= 1.764	0,06 (0,00 to 0,13)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	Between-group difference: 0,04 (-0,011 to 0,20)	NS



De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies, waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

3.1.1.2.3.3. Endpoint: AQLQ

Studies	Results	
Kew 2015a (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2.026	MD: -0,12 (-0,18 to -0,05)	SS Favours LABA + ICS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	<i>figures not reported</i>	NS

We kunnen geen uitspraak doen over de richting van het effect van LAMA + ICS versus LABA + ICS op de AQLQ-score.

Voor deze reeks studies, waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

3.1.1.2.3.4. Endpoint: Number of exacerbations (requiring oral corticosteroid)

Studies	Results	
Kew 2015a (Peters 2010, Kerstjens 2015a) n= 998	OR: 1,05 (0,50 to 2,18)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	Rate ratio: 0,90 (0,73 to 1,11)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

3.1.1.2.3.5. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission

Studies	Results	
Kew 2015a (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2.026	OR: 0,72 (0,18 to 2,92)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	<i>figures not reported</i>	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)



3.1.1.2.3.6. Endpoint: proportion of patients with at least one exacerbation

Studies	Results	
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	difference: 1,8% (-3,1% to 6,8%)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

3.1.1.2.4. Triple-therapie versus LABA + ICS

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2016a	N= 3 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014)	48-52 weeks	LABA + LABA + ICS vs LABA + ICS	18 years or older, asthma, taking LABA/ICS combination therapy	No remarks

Bibliography: Ohta 2015

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met LABA + LABA + ICS (triple therapie) vergeleek met LABA + ICS, bij volwassenen die reeds op onderhoudsbehandeling stonden met LABA + ICS.

Drie RCT's met een duur van 48-52 weken werden gevonden.

Er waren geen methodologische opmerkingen op deze RCT's.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook LABA + LABA + ICS (triple therapie) versus LABA + ICS bij volwassenen die symptomatisch waren ondanks lage doses ICS.

De duur van deze RCT was 55 weken.

Er waren geen methodologische opmerkingen bij deze RCT.

3.1.1.2.4.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1.191	MD 0,07 L (0,02 to 0,13)	SS Favours LABA + LABA+ICS
Ohta 2015 n=285	Tiotropium 5 mcg vs placebo Adjusted MD: 112 mL (95%CI 18 to 207)	SS Favours tiotropium 5 mcg
	Tiotropium 2,5 mcg vs placebo Adjusted MD: 12 mL (95%CI -82 to 106)	NS for tiotropium 2,5 mcg

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met triple therapie in vergelijking met LABA + ICS.



Voor deze reeks studies waren de meesten resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

3.1.1.2.4.2. Endpoint: ACQ

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	MD -0,13 (-0,23 to -0,02)	SS Favours LAMA + LABA+ ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE: A*)

3.1.1.2.4.3. Endpoint: AQLQ

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	MD: 0,09 (-0,03 to 0,20)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

3.1.1.2.4.4. Endpoint: Number of patients with at least one exacerbation (requiring oral corticosteroids)

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	OR: 0,76 (0,57 to 1,02)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

3.1.1.2.4.5. Endpoint: Number of exacerbations (requiring oral corticosteroids) per patient

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	Rate ratio: 0,79 (0,53 to 1,17)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.



De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE A)

3.1.1.2.4.6. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1.191	Risk difference: -0,01 (-0,04 to 0,01)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.
(GRADE A)

3.1.2. Veiligheid

3.1.2.1. Wat zeggen de studies?

3.1.2.1.1. Ongewenste effecten uit RCT's

3.1.2.1.1.1. LAMA + ICS versus ICS in dezelfde dosis

Een meta-analyse van vijf RCT's (Anderson 2015) vond geen verschil van ernstige ongewenste effecten bij LAMA + ICS versus dezelfde dosis ICS.

3.1.2.1.1.2. LAMA + ICS versus ICS in een hogere dosis

Eén RCT (Peters 2010) vond geen verschil van ernstige ongewenste effecten bij LAMA + ICS versus een hogere dosis ICS.

3.1.2.1.1.3. Triple-therapie versus LABA + ICS

Een meta-analyse van 3 RCT's (Kew 2016a) vond geen verschil van ernstige ongewenste effecten met triple therapie versus LABA + ICS bij astmapatiënten.

3.1.2.1.2. Cardiovasculaire events en inhalatiebronchodilatoren

Een meta-analyse van 5 RCT's (Singh 2011) vond een statistisch significante stijging van mortaliteit met tiotropium via een Respimat® inhalator. Een daarop volgende RCT (Wise 2013) vond geen verschil van mortaliteit of majeure cardiovasculaire events tussen tiotropium via Respimat® of tiotropium via Handihaler®.

Het blijft onduidelijk of er een hoger risico van mortaliteit of cardiovasculaire events is met tiotropium versus placebo, versus andere LAMA's of versus LABA's.

In twee cohortstudies (Wilchesky 2012a, Wilchesky 2012b) was een nieuw gebruik van LABA's geassocieerd met een verhoogd risico van cardiale aritmie. In één cohortstudie (Suisa 2017) was er



geen verschil van cardiovasculaire events tussen een nieuw gebruik van tiotropium en een nieuw gebruik van LABA's. Het is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat voor deze associaties.

3.1.2.1.3. LAMA: ongewenste effecten uit andere bronnen

- Monddroogte, vooral in het begin van de behandeling; dysgeusie, dysfagie, orale candidose.
- Hartkloppingen; obstipatie; moeilijke mictie, urineretentie. (*)
- Zelden: verhoogde intra-oculaire druk, neusbloeding, gastro-oesofageale reflux, bronchospasmen, overgevoelighedsreacties. (*)
- Vermoeden van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten met tiotropium in doseeraerosol. Recent onderzoek vond geen verschil in risico tussen doseeraerosol en poederinhalatie [zie Folia januari 2012 en maart 2014]. Voor aclidinium, glycopyrronium en umeclidinium is het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten niet bekend. (*)

(*) *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* www.bcfi.be (consulted 16/02/2017)

3.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017)

Voor astma: Welke rol spelen de LAMA's bij de behandeling van astma?

Van alle long-acting muscarinic antagonisten (LAMA's) is voornamelijk tiotropium grondig bestudeerd door middel van RCT's bij volwassen patiënten met astma.

De werkzaamheid van tiotropium in astma is goed en correct samengevat in de literatuurstudie (pagina 143 tot en met 158).

De veiligheid van tiotropium in astma is goed en bondig samengevat in de literatuurstudie (op pagina 159).

De werkzaamheid van tiotropium:

Vanuit zijn persoonlijke ervaring en de wetenschappelijke literatuur gaat de deskundige volledig akkoord met de aanbevelingen van GINA 2016 (tiotropium als mogelijke add-on therapie in GINA step 5):

Tiotropium is aangewezen als add-on therapie bij volwassen patiënten met ernstig astma dat niet onder controle is ondanks een onderhoudsbehandeling met matige-tot-hoge doses inhalatiecorticosteroïden (ICS) en langwerkende bèta₂-agonisten (LABA). 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 corticosteroïden (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 astmapatiënten met blijvende luchtwegobstructie en/of hyperinflatie bij longfunctie-onderzoek.

De veiligheid van tiotropium:

De veiligheid van tiotropium is goed, zowel bij COPD als bij astma; de twee belangrijkste contra-indicaties voor LAMA's (inclusief tiotropium) zijn:

- 1) manifeste benigne prostaathypertrofie - wegens risico op acute urineretentie; en
- 2) glaucoom - wegens risico op acute opstoot van glaucoom.



3.3. Wat besluit de jury?

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)*

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.

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. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Monoklonale antilichamen kunnen overwogen worden, volgens twee richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016), bij patiënten met ernstig astma welke ongecontroleerd is ondanks een optimale behandeling. Volgens één richtlijn (SIGN/BTS 2016), kan het overwogen worden bij patiënten die zwaar belast worden met (orale) corticosteroïden.

In drie richtlijnen (GINA 2016, NHG ASTMA 2015, SIGN/BTS 2016) wordt aanbevolen de patiënt door te verwijzen naar een specialist wanneer het opstarten van een monoklonaal antilichaam bij astma wordt overwogen. De vierde geselecteerde richtlijn, de ERS/ATS 2014 richtlijn, is gericht naar pneumologen.

Omalizumab kan volgens drie richtlijnen (ERS/ATS 2014, GINA 2016, NHG ASTMA 2015) overwogen worden bij patiënten met ernstig allergisch astma. Mepolizumab kan overwogen worden, volgens één richtlijn (GINA 2016), bij ernstige eosinofiele astma.

4.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.2.1. Mepolizumab versus placebo (+/- co-interventies)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Powell 2015	N= 1 (Ortega 2014)	32 weeks	Mepolizumab 100 mg SC vs placebo	adults and children with asthma diagnosis	No remarks

Bibliography: RCT Bel 2014

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met subcutane mepolizumab vergeleek met placebo, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van astma.

Er werd maar één RCT met een duur van 32 weken gevonden.

Er waren geen methodologische opmerkingen op deze RCT's.



Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook subcutane mepolizumab met placebo bij 616 astmapatiënten die behandeld waren met zowel een hoge dosis ICS en een bijkomende onderhoudsbehandeling, als met OCS.

De duur van deze RCT was 32 weken.

Deze RCT rapporteerde de allocation concealment onduidelijke. Het rapporteren van eindpunten was niet volledig. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

4.1.2.1.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	MD 0,10 L (0,02 to 0,18)	SS Favours mepolizumab
Bel 2014 n= 135	114 mL (95%CI NR)	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze reeks studies waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50).

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

4.1.2.1.2. Endpoint: Health-related quality of life (As assessed by SGRQ)

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	MD -7,00 (-10,19 to -3,81)	SS Favours mepolizumab
Bel 2014 n= 135	MD -5,8 (95%CI -10,6 to -1,0)	SS in favour of mepolizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze reeks studies waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.1.3. Endpoint: Asthma symptoms - ACQ

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	MD -0,44 (-0,64 to -0,24)	SS Favours mepolizumab
Bel 2014 n= 135	MD -0,52 (95%CI -0,87 to -0,17)	SS in favour of mepolizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.



Voor deze reeks studies waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.1.4. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 3.851	RR 0,31 (0,11 to 0,91)	SS Favours mepolizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk was, afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

4.1.2.1.5. Endpoint: Clinically significant exacerbations

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	RR 0,47 (0,35 to 0,63)	SS Favours mepolizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal klinisch significante exacerbaties afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

4.1.2.1.6. Endpoint: Annualized rate of exacerbations

Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	Rate ratio: 0,68 (95%CI 0,47 to 0,99)	SS Favours mepolizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het jaarlijks aantal exacerbaties afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze studie was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.1.7. Endpoint: Degree of reduction in oral glucocorticoid dose

Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	OR: 2,39 (95%CI 1,25 to 4,56)	SS Favours mepolizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het gebruik van orale corticosteroïden afgenomen is met mepolizumab in vergelijking met placebo.



Voor deze reeks studies was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.2. Omalizumab versus placebo (+/- ICS of OCS in een stabiele dosis)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014	N= 15 (Bardelas 2012 Busse 2001 Chanez 2010 Hanania 2011a Holgate 2004a Holgate 2004b INNOVATE 2005 Lanier 2009 Massanari 2010 Milgrom 2001 NCT00096954 NCT01007149 Ohta 2009 Solèr 2001 SOLAR 2004)	24-60 weeks	SC omalizumab + ICS or OCS versus placebo + ICS or OCS (stable steroid)	adults and children with chronic asthma	• 4 RCTs did not meet our inclusion criteria (Chanez 2010, Lanier, Milgrom 2001, NCT01007149) • 7 RCTs with unclear reporting of allocation concealment (Ohta, SOLAR, Massanari, NCT00096954, Bardelas, Busse, INNOVATE) • 5 RCTs with unclear reporting of randomization method (Massanari, NCT00096954, Bardelas, INNOVATE, SOLAR) • 2 RCTs with unbalanced withdrawal (Massanari, Ohta) • 3 RCTs with selective reporting (Bardelas, Ohta, Solèr)

Bibliography: RCT Li 2016

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met subcutane omalizumab vergeleek met placebo, bovenop een stabiele dosis inhalatie- of orale corticosteroïden, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van chronisch astma.

Er werden vijftien RCT's met een duur van 24 tot 52 weken gevonden.

4 van de vijftien RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria, bij 7 RCT's was de rapportering van allocation concealment onduidelijk, bij 5 RCT's was het rapporteren van de methode van randomisatie onduidelijk, bij 2 RCT's was er ongelijke studie-uitval tussen groepen en bij 3 RCT's was er selectief rapporteren. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook subcutaan omalizumab met placebo, boven op een stabiele dosis inhalatie- of orale corticosteroïden, bij 616 kinderen en volwassenen met een diagnose van matig tot ernstig allergisch astma.

De RCT had een duur van 24 weken.

Bij deze RCT was het rapporteren van randomisatie en allocation concealment onduidelijk. Het rapporteren van de resultaten was onvolledig. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.



4.1.2.2.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Ohta 2009, SOLAR, Bardelas 2012, INNOVATE, NCT01007149) n= 1.463	MD 56,39 mL (16,82 to 95,96)	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

4.1.2.2.2. Endpoint: ACQ

Studies	Results	
RCT Li 2016	LSM-TD 0,17 (95%CI NR) P= 0,002	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat de ACQ-score afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze studie was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

4.1.2.2.3. Endpoint: AQLQ

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	MD: 0,26 (0,05 to 0,47)	SS Favours omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat de AQLQ-score toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

4.1.2.2.4. Endpoint: Hospitalisations

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Busse 2011, Milgrom 2001, Solèr 2001) n= 1.824	OR: 0,16 (0,06 to 0,42)	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat ziekenhuisopnames afgenomen zijn met omalizumab in vergelijking met placebo.



Voor deze meta-analyse, was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.2.5. Endpoint: Number of participants with at least one exacerbation

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Busse 2011, Milgrom 2001, NCT00096954, Ohta 2009, SOLAR, Solèr 2001, Chanez 2010, Holgate 2004a, Holgate 2004b) n= 3.261	OR: 0,55 (0,46 to 0,65)	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met minstens één exacerbatie afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.2.6. Endpoint: Asthma exacerbation (rate of exacerbations)

Studies	Results	
RCT Li 2016 N=616	Rate ratio: 0,61 (95%CI NR) P= 0,097	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal astma-exacerbaties afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze studie was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

4.1.2.3. Omalizumab versus placebo (+/- ICS of OCS in afbouw)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014	N= 5 (Busse 2001, Milgrom 2001, Solèr 2001, Holgate 2004a, Holgate 2004b)	28-44 weeks	SC omalizumab + ICS or OCS versus placebo + ICS or OCS (steroid reduction)	adults and children with chronic asthma	• One RCT included only children (Milgrom 2001) • One RCT with unclear allocation concealment (Busse 2001) • One RCT with selective outcome reporting (Solèr)



Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die subcutaan omalizumab vergeleek met placebo, bovenop inhalatie- of orale corticosteroïden die gedurende de studie werden afgebouwd, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van chronisch astma.

Er werden vijf RCT's met een duur van 28 tot 44 weken gevonden.

Een van de vijf RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria, bij één was de allocation concealment onduidelijk gerapporteerd en bij één RCT was er selectief rapporteren. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

4.1.2.3.1. Endpoint: AQLQ

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	MD 0,42 (0,17 to 0,67)	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat de AQLQ-score toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

4.1.2.3.2. Endpoint: Number of participants with exacerbation

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Milgrom 2001, Solèr 2001, Holgate 2004a, Holgate 2004b) n= 1.726	OR 0,49 (0,39 to 0,62)	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met een exacerbatie afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse, was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

4.1.2.3.3. Endpoint: Exacerbations requiring hospital admission

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	OR 0,11 (0,03 to 0,48)	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was, afgenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse, was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)



4.1.2.4. Omalizumab versus placebo (+/- ICS EN OCS in afbouw)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014	N= 6 (Busse 2001, SOLAR, Solèr 2001, Hanania 2011a, Holgate 2004a, Holgate 2004b, INNOVATE)	28-48 weeks	SC omalizumab + ICS + OCS versus placebo + ICS + OCS (steroid reduction)	adults and children with chronic asthma	• 2 RCT with unclear randomization (SOLAR, INNOVATE) • 3 RCTs with unclear allocation concealment (Busse 2001, SOLAR, INNOVATE) • One RCT with selective outcome reporting (Solèr)

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met subcutaan omalizumab vergeleek met placebo, bovenop inhalatie- én orale corticosteroïden die tijdens de studie werden afgebouwd, bij kinderen en volwassenen met een diagnose van chronisch astma.

Er werden zes RCT's met een duur van 28 tot 48 weken gevonden.

Bij twee van de zes RCT's was er onduidelijk rapporteren van de randomisatiemethode, bij drie was de allocation concealment onduidelijk en bij één RCT werd er selectief gerapporteerd. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

4.1.2.4.1. Endpoint: AQLQ score

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, SOLAR, Solèr 2001, Hanania 2011a, Holgate 2004a, INNOVATE) n= 2.964	MD 0,31 (0,23 to 0,39)	SS In favour of omalizumab

De resultaten van deze studies suggereren dat de AQLQ-score toegenomen is met omalizumab in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.4.2. Endpoint: Number of participants with exacerbation

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0,88 (0,38 to 2,01)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse, was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)



4.1.2.4.3. Endpoint: Numbers of participants achieving complete oral steroid withdrawal

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0,99 (0,44 to 2,24)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

4.1.2.5. Ongewenste effecten uit RCT's

4.1.2.5.1. Omalizumab versus placebo (+/- ICS of OCS in een stabiele dosis)

Een meta-analyse van 15 RCT's (Normansell 2014) vond een statistisch significante vermindering van ernstige ongewenste effecten met omalizumab, in vergelijking met placebo.

Een cohortstudie (Iribarren 2016) met 5 jaar follow-up vond meer cardiovasculaire of cerebrovasculaire events bij patiënten met matig tot ernstig astma die met omalizumab werden behandeld, in vergelijking met patiënten die geen omalizumab kregen. Het is niet duidelijk of dit een causaal verband is.

4.1.2.6. Ongewenste effecten uit andere bronnen

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats. (*)
- Hoofdpijn, gewrichtspijn. (*)
- Zelden: lokale en systemische allergische reacties die tot 24 uur (of zelfs meer) na injectie kunnen optreden, idiopathische trombocytopenie, allergische granulomateuze vasculitis, serumziekte. (*)
- De FDA schat een incidentie van (mogelijk late) anafylactische reacties met omalizumab van minstens 1 op 1.000 behandelde patiënten. (#)

(*) Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie www.bcfi.be (consulted 16/02/2017)

(#) *Folia Pharmacotherapeutica*, juni 2007

4.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017)

4.2.1. Anti-IL5 monoklonale antilichamen: mepolizumab SC

4.2.1.1. Werkzaamheid

In twee grote, dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies (RCTs; DREAM- en MENSA-studies) is aangetoond dat mepolizumab significant het aantal exacerbaties doet afnemen bij



volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma en herhaalde exacerbaties in het jaar voor deelname aan de studie (Ortega 2014, Pavord 2012). In de MENSA-studie ging toediening van mepolizumab SC (100 mg om de 4 weken) tevens gepaard met een significante verbetering van de levenskwaliteit (SGRQ) en een verbetering van de longfunctie.

In een derde dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met ernstig corticodependent eosinofiel astma (SIRIUS-studie) werd aangetoond dat add-on therapie met mepolizumab SC toelaat om de dosis OCS significant af te bouwen in vergelijking met placebo (Bel 2014). Bovendien was er een 32% afname van de exacerbatie rate in de mepolizumab-groep in vergelijking met de placebo-groep (ondanks significant lagere dosis OCS in de mepolizumab groep).

4.2.1.2. 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.

4.2.1.3. Behandelingsduur

Uit persoonlijke ervaring en immunologische inzichten in de pathogenese van ernstig astma vermoedt de deskundige dat anti-IL5 monoklonale antilichamen geen disease-modifying effecten vertonen. 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.

4.2.2. Anti-IgE monoklonale antilichamen: omalizumab SC

4.2.2.1. Werkzaamheid

De deskundige gaat akkoord met de uitstekende samenvatting van de literatuurstudie. Er dient inderdaad een belangrijk onderscheid gemaakt te worden tussen studies waarbij de ICS werden afgebouwd (wat niet de bedoeling kan zijn bij patiënten met ernstig astma) en studies waarbij de dosis van ICS stabiel werd gehouden. Bovendien zijn er slechts weinig studies waarbij omalizumab werd toegevoegd als add-on therapie bij patiënten die op hoge doses ICS en LABA stonden (INNOVATE-studie) (Humbert 2005). Deze studie heeft aangetoond dat add-on therapie met omalizumab SC bovenop hoge dosis ICS + LABA het aantal ernstige exacerbaties en spoedopnames significant doet dalen; tevens is er een significante verbetering van de levenskwaliteit.

4.2.2.2. 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.

4.2.2.3. 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 dus 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 toeneemt.

4.2.3. ONGECONTROLEERD astma versus ERNSTIG astma

ONGECONTROLEERD astma is frequent, en 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 ... (Chung 2014)
7. incorrecte diagnose: bij ongecontroleerd “astma” dienen andere aandoeningen zoals COPD, bronchiëctasieën, hoge luchtwegobstructie, vocal cord dysfunction (VCD) en dysfunctional breathing (angst) uitgesloten te worden.

First things First:

Het is ESSENTIEEL dat de longarts – samen met huisarts en apotheker - bij een patiënt met ongecontroleerd astma al deze factoren SYSTEMATISCH nagaat en aanpakt. Dit vergt expertise, ervaring en tijd (ten minste zes maanden nauwgezette follow-up bij de longarts voor grondige evaluatie, differentieel diagnose, monitoring en oppuntstelling van de behandeling). Bij de meerderheid van de patiënten zal het astma na ≥ 6 maanden beter tot goed onder controle zijn, en dringen er zich dus geen add-on therapieën op met dure biologics (monoclonale antilichamen). Pas na deze diagnostische en therapeutische oppuntstelling bij de longarts kan persisterend ongecontroleerd astma als ERNSTIG ASTMA beschouwd worden (Chung 2014), en komt de patiënt in aanmerking voor het opstarten van een add-on therapie bijv. met één monoklonaal antilichaam (omalizumab of mepolizumab) naargelang het onderliggende fenotype van ernstig astma.

GEEN combinatie van monoklonale antilichamen:

Add-on therapie met een monoklonaal antilichaam zoals omalizumab (bij ernstig allergisch astma) of mepolizumab (bij ernstig eosinofiel astma) is werkzaam en veilig, doch duur / zeer duur. Er is geen enkele studie die de combinatie van anti-IgE en anti-IL5 monoklonale antilichamen bij ernstig astma heeft bestudeerd. De werkzaamheid en de veiligheid van deze combinatie is dus niet gekend. Gebruik van andere monoklonale antilichamen was een exclusie criterium bij alle klinische studies van anti-IgE of anti-IL5 bij astma. Gelijktijdig gebruik van anti-IgE en anti-IL5 is dus tegenaangewezen, gezien enerzijds het totaal gebrek aan klinische evidentie en anderzijds de torenhoge kostprijs voor de maatschappij.



4.3. Wat besluit de jury?

4.3.1. 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 ... (Chung 2014)
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*)

4.3.2. Mepolizumab

4.3.2.1. 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 (Bel 2014). Ook hier ziet men een afname van de exacerbatie rate met mepolizumab (ondanks lagere dosis OCS in de mepolizumab groep).



4.3.2.2. 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.

4.3.2.2. 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.

4.3.3. Omalizumab

4.3.3.1. 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).

4.3.3.2. 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*)

4.3.3.3. 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. Wat zegt de literatuurstudie?

De jury merkt op dat de vraagstelling aan de jury azithromycine betreft en dat de gegevens uit de literatuurstudie op de macroliden slaan.

5.1.1. Werkzaamheid

5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Wat is de rol van een langdurige behandeling met macroliden bij astma?

Geen van de geselecteerde richtlijnen beveelt een langdurige behandeling met macroliden aan bij astma.

5.1.1.2. Wat zeggen de studies?

Langdurige profylaxie met macroliden bij astma: macroliden versus placebo

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Kew 2015b	N= 15 (Amayasu 2000, Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2006, Hahn 2012, He 2009, Kamada 1993, Kostadima 2004, Kraft 2002, Shoji 1999, Strunk 2008, Sutherland 2010, Wang 2014, Xiao 2013, Yan 2008)	12-26 weeks	Azithromycin vs placebo (7) Clarithromycin vs placebo (3) Roxithromycin vs placebo (3) Troleandomycin vs placebo (1)	children and adults with chronic asthma	• 12/15 RCTs did not meet our inclusion criteria (sample size <40/arm) (Amayasu 2000, Cameron 2012, Hahn 2012, He 2009, Kamada 1993, Kostadima 2004, Kraft 2002, Shoji 1999, Strunk 2008, Wang 2014, Yan 2008) • One RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting (Sutherland 2010) • One RCT unclear information (unpublished data taken from a different review) (Xiao 2013)

Deze systematische review en meta-analyses zocht naar RCT's die langdurige profylaxie met macroliden vergeleken met placebo bij volwassenen en kinderen met een diagnose van chronisch astma.



Vijftien RCT's met een duur van 12-26 weken werden gevonden. Zeven RCT's vergeleken azithromycine met placebo, drie vergeleken clarithromycine met placebo, drie vergeleken roxithromycine met placebo, en één RCT vergeleek troleandomycine (niet beschikbaar op de Belgische markt) met placebo.

Twaalf van de vijftien RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep omwille van een erg kleine studiepoppulatie. Van de drie overblijvende RCT's, was er bij één een ongelijke studie-uitval tussen groepen, onduidelijke randomisatie en allocation concealment, en was er selectief rapporteren. De bibliografiegroep heeft weinig informatie over een andere, ongepubliceerde RCT. Deze problemen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

Aangezien er erg weinig evidentie was, heeft de bibliografiegroep de vergelijking van de verschillende antibiotica niet apart gerapporteerd.

5.1.1.2.1. Endpoint: Exacerbations requiring hospitalisation

Studies	Results	
Kew 2015b (Amayasu 2000, Brusselle 2013)	OR: 0,98 (0,13 to 7,23)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

5.1.1.2.2. Endpoint: Exacerbations (severe- requiring at least OCS)

Studies	Results	
Kew 2015b (Amayasu 2000, Brusselle 2013, Hahn 2006, Kostadima 2004, Strunk 2008)	OR: 0,82 (0,43 to 1,57)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

5.1.1.2.3. Endpoint: Asthma control questionnaire

Studies	Results	
Kew 2015b (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2012, Sutherland 2010)	Standardised MD -0,05 (-0,26 to 0,15)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)



5.1.1.2.4. Endpoint: AQLQ

Studies	Results	
Kew 2015b (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2006, Hahn 2012, Sutherland 2010)	MD 0,06 (-0,12 to 0,24)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

(GRADE C (VERY LOW))

5.1.1.2.5. Endpoint: FEV1 (*Unclear whether trough or peak*)

Studies	Results	
Kew 2015b (Amayasu 2000, Cameron 2012, He 2009, Kraft 2002, Shoji 1999, Sutherland 2010, Wang 2014, Xiao 2013, Yan 2008)	MD 0,08 L (0,02 to 0,14)	SS Favours macrolide

De resultaten van deze studies suggereren dat de FEV1 toegenomen is met macroliden in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse, was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C (VERY LOW))

5.1.2. Veiligheid

5.1.2.1. Ongewenste effecten uit RCTs

Langdurige profylaxie met macroliden bij astma

Een meta-analyse van 7 RCT's (Kew 2015b) vond geen statistisch significant verschil van ernstige ongewenste effecten met het langdurig profylactisch gebruik van macroliden bij astmapatiënten, in vergelijking met placebo.

5.1.2.2. Ongewenste effecten uit andere bronnen: macroliden

1. Erythromycine

- Maaglast, buikpijn. (*)
- Allergische reacties: zelden. (*)
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis. (*)
- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses. (*)
- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries). (*)
- QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral bij te snelle intraveneuze inspuiting van erythromycine. (*)



2. Neomacroliden (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)

- De ongewenste effecten van de neomacroliden lijken op deze van erythromycine maar de gastro-intestinale ongewenste effecten zijn minder uitgesproken. (*)
- Verlenging van het QT-interval en torsades de pointes beschreven met azithromycine en clarithromycine, kunnen niet uitgesloten worden voor roxithromycine. (*)
- Een cohortstudie evalueerde het risico van cardiovasculaire mortaliteit bij gebruik van clarithromycine en van roxithromycine. Ten opzichte van penicilline V (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar) was er een significant verhoogd risico van cardiovasculaire mortaliteit met clarithromycine (5,3 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar), maar niet met roxithromycine (2,5 overlijdens voor 1.000 patiënten per jaar). Gezien het geringe aantal cardiale overlijdens in deze studie, zijn deze resultaten moeilijk te interpreteren. (#)

(*) Folia Pharmacotherapeutica, juni 2007

(#) Folia Pharmacotherapeutica, oktober 2014

1

5.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017)

Hoewel alle macroliden gunstige effecten hebben als onderhoudsbehandeling bij chronische luchtwegaandoeningen zoals astma, is azithromycine te verkiezen, gezien de superieure farmacokinetiek en het geringer risico op geneesmiddelen interacties.

5.2.1. Werkzaamheid van azithromycine bij ernstig / ongecontroleerd astma

Het synthesesrapport van de literatuurstudie geeft een te negatief beeld van de werkzaamheid van azithromycine bij de behandeling van (ernstig) astma. De deskundige heeft zelf de AZISAST-studie (AZithromycin in Severe ASThma) gecoördineerd en gepubliceerd (Brusselle 2013). Hierbij heeft hij de werkzaamheid en veiligheid van een onderhoudsbehandeling met lage dosis azithromycine bij patiënten met niet-eosinofiel ernstig astma aangetoond. Bovendien heeft hij jarenlange ervaring met het gebruik van azithromycine bij patiënten met chronische aandoeningen van de luchtwegen (ernstig astma, COPD frequente exacerbatoren, mucoviscidose / cystic fibrosis [CF], non-CF bronchiectasieën en diffuse panbronchiolitis), met soms spectaculaire gunstige effecten bij deze patiënten. Voor sommige van deze patiënten maakt deze – goedkope – onderhoudsbehandeling met lage dosis azithromycine een gigantisch verschil.

Binnenkort verschijnt in The Lancet de AMAZES-studie (Azithromycin in adults with persistent uncontrolled asthma), een zeer grote dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde RCT van azithromycine bij 420 patiënten met ongecontroleerd astma (Peter Gibson et al, Lancet 2017). De studie toont een sterke afname van de astma exacerbaties (primaire eindpunt) aan onder invloed van azithromycine in vergelijking met placebo. De studie bevestigt de significante verbetering van de levenskwaliteit (AQLQ; secundaire eindpunt), die al in een vroegere meta-analyse van macroliden bij astma was aangetoond (Reiter 2013).



5.2.2. Veiligheid van azithromycine bij astma

Gezien het verhoogd risico op cardiale toxiciteit (hartritmestoornissen, torsades de pointes) van macroliden is het aangewezen om bij patiënten met een verlengd QT interval (genetisch / familiaal, of uitgelokt door andere medicaties / polyfarmacie) macroliden niet te gebruiken. 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. De indicatiestelling voor het gebruik van azithromycine bij patiënten met astma dient dan ook te gebeuren door de longarts, na grondige diagnostische en therapeutische oppuntstelling (zie punt 4.2.3.: ONGECONTROLEERD astma versus ERNSTIG astma; en First things First).

5.3. Wat besluit de jury?

5.3.1. 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 neutrofiele astma (AZISAST-studie, Brusselle 2013). Hij vermeldde een studie (AMAZES, Peter Gibson) 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.

Door de jury toegevoegde opmerking (27/08/2017):

De jury stelt vast dat op 04/07/2017 de AMAZES-studie verscheen en citeert hierbij de interpretatie van de auteurs: Volwassenen met aanhoudend symptomatisch astma ervaren minder astma-exacerbaties en een verbeterde levenskwaliteit wanneer ze gedurende 48 weken behandeld werden met oraal azithromycine. Azithromycine zou een nuttige add-on therapie kunnen zijn bij aanhoudend astma.

5.3.2. 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 prevalente 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. Wat zegt de literatuurstudie?

Drie richtlijnen bieden een stapsgewijze strategie aan voor het starten en intensifiëren van de behandeling (GINA 2016, NHG ASTMA 2015, SIGN/BTS 2016).

De eerste keuze in de *chronische* behandeling van astma is een ICS in lage dosis, volgens alle drie de richtlijnen.

Alle drie de richtlijnen zijn het erover eens dat de eerste step-up voor chronische behandeling van astma bestaat uit het toevoegen van een LABA aan de lage dosis ICS.

GINA 2016 en SIGN/BTS 2016 zijn het erover eens dat in de tweede en derde intensificatiestap, de dosis ICS geleidelijk kan worden verhoogd.

Voor stap 4, adviseert GINA 2016 het toevoegen van een monoklonaal antilichaam te overwegen, terwijl SIGN/BTS 2016 adviseert om eerst orale corticosteroïden in dagelijkse inname te proberen.

In alle drie de richtlijnen verschilt het moment waarbij een verwijzing naar een specialist geadviseerd wordt.

Tabel 22. Eerste keuze van chronische onderhoudsmedicatie, volgens de richtlijnen

Guideline	GINA 2016	NHG ASTMA 2015	SIGN/BTS 2016
Initial treatment	Low dose ICS	Low dose ICS	Low dose ICS
Step-up 1	Low dose ICS + LABA	Low dose ICS + LABA	Low dose ICS + LABA
Step-up 2	Medium dose ICS + LABA	Referral to specialist	Medium dose ICS + LABA
Step-up 3	High dose ICS + LABA	/	High dose ICS + LABA Referral advised
Step-up 4	Consider adding a different drug (e.g. monoclonal antibodies) Referral advised	/	Daily oral steroids Referral advised

Alle drie de richtlijnen zijn het erover eens dat een step-down van medicatie zou moeten overwogen worden wanneer de astma gedurende 3 maanden onder controle is geweest.



6.2. Wat zegt de deskundige? (Brusselle 2017)

Deze terechte vragen worden uitstekend beantwoord in de GINA-richtlijnen.

6.2.1. Voor astma: Welke initiële chronische inhalatiebehandeling?

Bij volwassen patiënten met goed gecontroleerd mild astma volstaat een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroïden (ICS) in monotherapie. Chronische hoest-variant van astma is een goed voorbeeld.

Bij volwassen patiënten met matig-tot-ernstig astma en/of astma dat niet goed gecontroleerd is, is een onderhoudsbehandeling met ICS en LABA (in één zelfde apparaat) aangewezen: lage-tot-matige dosis ICS + LABA bij GINA stap 3 en matige-tot-hoge dosis ICS + LABA bij GINA stappen 4 en 5.

6.2.2. Voor astma: Welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?

Zie GINA-richtlijnen.

Zie tevens punt 4.2.3.: aanpak van ONGECONTROLEERD astma versus ERNSTIG astma; en First things First: therapiecompliance verbeteren en inhalatietechniek optimaliseren.

6.2.2. Voor astma: Moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet?

Ja.

6.2.2.1. 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.

6.2.2.2. 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.

6.2.2.3. 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 (zoals in Inuvair, Relvar, Seretide en Symbicort).



6.3. Wat besluit de jury?

6.3.1. Welke initiële chronische inhalatiebehandeling?

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 23. 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

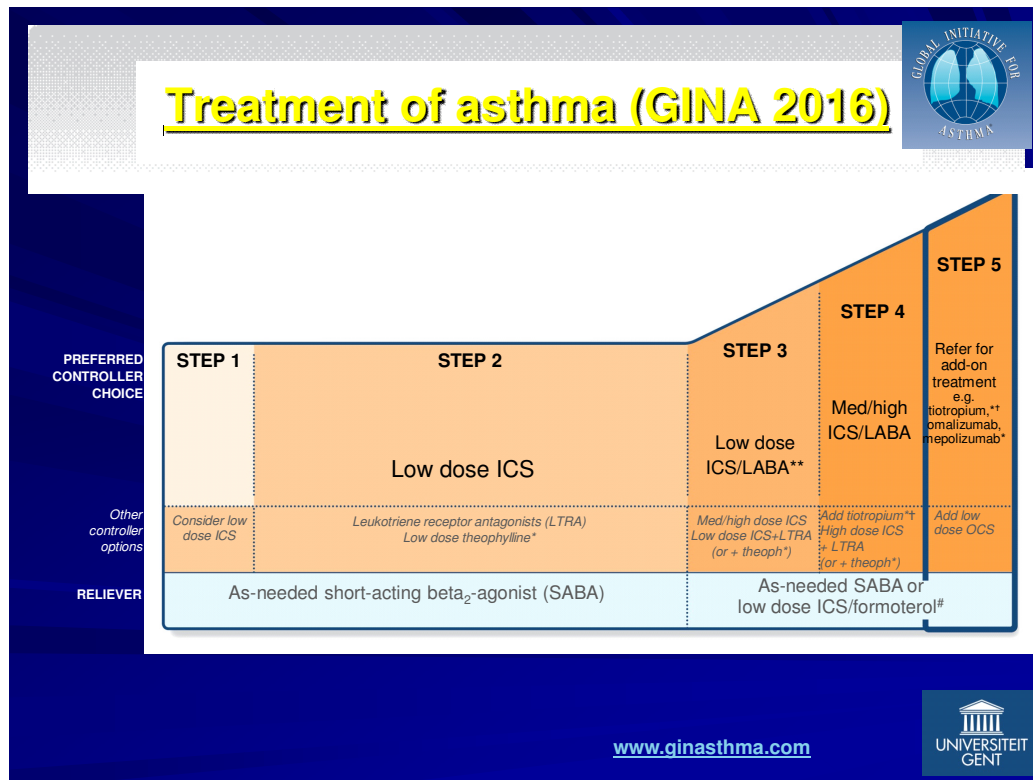
CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant; n.a.: not applicable * Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.



6.3.2. 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 ... (Chung 2014)
7. incorrecte diagnose: bij ongecontroleerd "astma" moeten andere aandoeningen zoals COPD, bronchiëctasieën, hoge luchtwegobstructie, vocal cord dysfunction (VCD) en dysfunctional breathing (angst) uitgesloten worden.



6.3.3. 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 24. “How to step down controller treatment to help confirm the diagnosis of asthma” volgens GINA 2017

1. Assess
• 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
• 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
• 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?

7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In de AECOPD 2015-richtlijn worden LABA + LAMA aanbevolen om exacerbaties te voorkomen, maar het is niet duidelijk in welke stap van de behandeling deze aanbeveling van toepassing is.

In de GOLD 2017-richtlijn worden LABA + LAMA aanbevolen als een eerste en initiële keuze voor patiënten van groep D (hoog risico van exacerbatie en hoge ziektelast), en als een step-up-behandeling voor patiënten in groep B (hoge ziektelast, laag risico van exacerbatie) en groep C (hoog risico van exacerbatie, lage ziektelast), die niet onder controle zijn met monotherapie.

In de VA/DoD 2014-richtlijn wordt LABA + LAMA aanbevolen als een step-up-behandeling voor patiënten die persisterende symptomen hebben met monotherapie.

In de NHG COPD 2015-richtlijn worden LABA + LAMA gepresenteerd als een mogelijke keuze indien monotherapie onvoldoende is, maar deze keuze wordt niet actief aanbevolen.

7.1.2. Wat zeggen de studies?

7.1.2.1. Combinatie van twee bronchodilatoren

7.1.2.1.1. LABA + LAMA versus LABA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015	N= 4 n = 3.378 (Buhl 2015a & 2015b, Vogelmeier 2008, Hoshino 2014)	16 weeks to 52 weeks	LABA (different molecules) + Tiotropium vs LABA	COPD mostly older, predominantly male	- 2 studies by Buhl had more drop out in monotherapy arms - in almost all studies a large amount of participants were on ICS and could continue the ICS therapy.

Bibliography of included studies: Bateman 2013, Celli 2014, Decramer 2014, Donohue 2013, Donohue 2016, D'urzo 2014, Mahler 2015, Singh 2014a, Vincken 2014

De **meta-analyse** van Farne et al. zocht naar alle studies waarbij een LABA en tiotropium vergeleken werden met ofwel dezelfde LABA in monotherapie of tiotropium in monotherapie. 4 studies werden



vermeld voor de in dit literatuurrapport onderzochte eindpunten. De LABA's die in de studies werden gebruikt waren olodaterol, indacaterol en formoterol.

In bijna alle studies gebruikten ongeveer 50% van de deelnemers ICS en mochten zij deze verder gebruiken tijdens de studie. Soms was de randomisatie gestratificeerd volgens gebruik van ICS, maar niet altijd. Dit betekent dat een bepaald percentage patiënten triple therapie kreeg en dat een bepaald percentage van de controlegroep een combinatie van LABA en ICS kreeg. Een uitzondering is Hoshino 2014, die nieuw gediagnosticeerde patiënten includeerde die nog geen medicatie namen.

De meeste patiënten hadden een FEV1 van ongeveer 50% van de voorspelde waarde. Bij Hoshino 2014, die pas gediagnosticeerde patiënten includeerde, hadden de meeste patiënten een post-bronchodilatatie FEV1 van ongeveer 65% van de voorspelde waarde.

De **andere studies** die ook LABA + LAMA versus LABA evalueerden, werden ook gerapporteerd. De LABA's die in de studies werden gebruikt waren indacaterol, formoterol en vilanterol.

9 RCT's met een duur van 12 tot 52 weken werden gevonden.

Deze studies hebben een gelijkaardige populatie: de meeste zijn oudere mannen en de gemiddelde leeftijd is meestal rond 60-65 jaar. De gemiddelde FEV1 is ook meestal gelijkaardig, met een range van FEV1 van 47,5% tot 55,5% van de voorspelde waarde. De ernst van de COPD is ook gelijkaardig tussen studies, met meer patiënten met matige COPD.

Aan de andere kant verschillen ze in het percentage reversibiliteit na bronchodilatatie, bij sommige studies is dit tot 32,8% maar bij andere is dit rond 15-20%. Het percentage patiënten dat ICS gebruikt bij inclusie is ook verschillend. Voor sommige studies zijn de cijfers nog hoger dan in de meta-analyse met ongeveer 60% van de patiënten die ICS nemen bij inclusie (Bateman 2013 and Vincken 2014). In andere studies is dat cijfer lager. Bij Singh 2014a gebruikte maar 19,8% van de patiënten ICS en bij Donohue 2016 was dat 35%, maar deze laatste studie rapporteerde maar één door ons onderzocht eindpunt. In alle studies konden patiënten die op een stabiele en niet te hoge dosis ICS stonden, deze doornemen (de definitie verschilde maar meestal minstens één maand een stabiele dosis van ≤ 1.000 mcg/dag).

Mahler 2015 en Decramer 2014 rapporteerden de resultaten van "twin trials". Mahler 2015 voerde zijn statistische analyses uit op de gepoolde resultaten van de twee trials. Decramer 2014 deed dit niet en rapporteerde twee aparte resultaten en betrouwbaarheidsintervallen. Decramer vergeleek ook twee verschillende doses van formoterol (toegevoegd aan een LAMA) met formoterol 12 mcg alleen, maar deed dit bij slechts één van de twee twin trials.



7.1.2.1.1.1. Endpoint: Through FEV1

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Hoshino 2014, Vogelmeier 2008)	MD: 0,070 L (0,060 L to 0,09)	SS favours LABA+LAMA
Bateman 2013	0,070 L (noCI)	SS p<0,001 favours LABA+LAMA
Celli 2014	0,114 L (0,081 to 0,148)	SS p<0,001
Decramer 2014	Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs vilanterol: MD: 0,088 (0,036 to 0,140)	SS p=0,001
	Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs vilanterol: MD: 0,090 (0,039 to 0,142)	SS p=0,0006
Donohue 2013	MD: 0,095 L (0,060 to 0,130)	SS p<0,001
Donohue 2016	MD: 0,0815 L (0,0125 to 0,1505 L)	SS p<0,05
D'Urzo 2014	Aclidinium / formoterol 12 µg vs formoterol 12 µg MD: 0,045 L (no 95% CI)	SS p<0,01
	Aclidinium / formoterol 6 µg vs formoterol 12 µg: MD: 0,026 L (no 95% CI)	NS
Mahler 2015	MD: 0,079 L (0,051 to 0,107)	SS p<0,001
Singh 2014a	Aclidinium / formoterol 12 µg vs formoterol 12 µg: 85 mL (no CI)	SS p<0,001
	Aclidinium / formoterol 6 µg vs formoterol 12 µg: 53 mL (no CI)	SS p<0,01
Vincken 2014	0,064 L (95% CI: 0,028 to 0,099)	SS p<0,001

Vincken 2014 rapporteerde ook subgroepanalyses volgens COPD-ernst:

- Matige COPD of beter: 0,045 (95% CI: 0,001–0,089) SS; p<0,047
- Ernstige COPD of slechter: 0,098 (95% CI: 0,039–0,157), SS; p<0,001

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA + LAMA in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze meta-analyse en voor deze reeks studies waren bijna alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 (hoofdstuk i.7.4.) voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.



De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

7.1.2.1.1.2. Endpoint: TDI focal score

Studies	Results	
Celli 2014	LSMD: 0,5 (0,1 to 1,0)	SS p<0,05
Decramer 2014	LSMD: 0,8 (0,2 to 1,5)	SS p=0,0126
Donohue 2013	LSMD: 0,4 (-1,0 to 0,8)	NS
Mahler 2015	LSMD: 0,78 (0,43 to 1,13)	SS p<0,001
Vincken 2014	0,494 (95% CI: 0,030 to 0,958)	SS p=0,037

De resultaten van deze studies suggereren dat de TDI-focal score toegenomen is met LABA + LAMA in vergelijking met LABA.

D'Urzo 2014 rapporteerde ook dat de resultaten voor TDI-focal score numeriek groter waren voor de LABA + LAMA-groep maar voerde geen statistische test uit. Singh 2014a rapporteerde vergelijkbare cijfers maar rapporteerde enkel een statistische test versus placebo.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

7.1.2.1.1.3. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Hoshino 2014, Vogelmeier 2008)	MD: -1,03 (-2,36 to 0,30)	SS Favours LABA + LAMA
Celli 2014	MD: -2,72 (-4,59 to -0,86)	SS p<0,01
Donohue 2013	MD: -0,32 (-2,41 to 1,78)	NS
Mahler 2015	MD: -1,7 (-3,1 to -0,3)	SS p<0,05
Vincken 2014	LSMD: -1,47 (-3,42 to 0,48)	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ totale score afgenomen is met LABA + LAMA in vergelijking met LABA.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)



7.1.2.1.1.4. Endpoint: Mortality

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 1,15 (0,62 to 2,13)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting van LABA + LAMA versus LABA alleen op mortaliteit.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

Andere studies rapporteerden numerieke waarden voor mortaliteit (Bateman 2013, Singh 2014a, Vincken 2014). Het aantal gevallen is zeer laag (0, 1 of 2). Er werd daarbij geen statistische test uitgevoerd.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

7.1.2.1.1.5. Endpoint: Exacerbations

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0,80 (0,69 to 0,93)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor LABA + LAMA versus LABA alleen op exacerbaties.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

Exacerbaties werden echter frequent gerapporteerd in de andere gevonden RCT's.

In de studie van Bateman 2013 had ongeveer 30% van de patiënten een exacerbatie, maar er werd geen statistische test gerapporteerd. Decramer 2014 rapporteerde dat maar 5 tot 8% van de patiënten in verschillende groepen exacerbaties hadden. Donohue 2013 rapporteerde enkel de vergelijking met placebo, en Donohue 2016 rapporteerde ook een percentage tussen 27 en 30% maar voerde geen statistische test uit. Omwille van de uiteenlopende resultaten en cijfers, hebben wij de grading met één punt verminderd voor de algemene beoordeling van het effect van LABA + LAMA op exacerbaties.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

7.1.2.1.1.6. Endpoint: Hospital admissions (all causes)

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0,93 (0,76 to 1,14)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

Geen enkele andere studie rapporteerde dit eindpunt.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)



7.1.2.1.2. LABA + LAMA versus LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015	N= 10 (articles: 7) n = 9.633 Aaron 2007, Buhl 2015a & Buhl 2015b, Hoshino 2014, Mahler 2010a & 2010b, Balkissoon 2012, Tashkin 2009a, Vogelemeier 2008, ZuWallack 2014a & 2014b	12 weeks to 52 weeks	Labā (different molecules) + Tiotropium vs same dose tiotropium	COPD mostly older, predominantly male	- 2 studies by Buhl had more drop out in monotherapy arms - in almost all studies a large amount of participants were on ICS and could continue the ICS therapy.

Bibliography of included RCTs: Bateman 2013 (SHINE), Celli 2014, Decramer 2014, Donohue 2013, Mahler 2012, Mahler 2015, Maleki-Yazdi 2014, Singh 2015a, Wedzicha 2013 (SPARK)

De **meta-analyse** van Farne et al. zoekt naar alle studies waar een LABA en tiotropium vergeleken werden met ofwel de LABA in monotherapie of tiotropium in monotherapie. 8 studies werden vermeld voor de in dit literatuurrapport onderzochte eindpunten. De LABA's die in de studies werden gebruikt waren salmeterol, olodaterol, indacaterol, en formoterol. De LABA in de controlegroep was niet altijd dezelfde als deze in de actieve groep.

In bijna alle studies gebruikten ongeveer 50% van de deelnemers ICS en mochten zij deze verder gebruiken tijdens de studie (in Tashkin 2009 gebruikten maar 27% ICS). Soms was de randomisatie gestratificeerd volgens gebruik van ICS, maar niet altijd. Dit betekent dat een bepaald percentage patiënten triple therapie kreeg en dat een bepaald percentage van de controlegroep een combinatie van LAMA en ICS kreeg. Uitzonderingen waren Aaron 2007, waarbij ICS werden stopgezet, en Hoshino 2014, die nieuw gediagnosticeerde patiënten includeerde die nog geen medicatie namen.

De meeste patiënten hadden een FEV1 van ongeveer 50% van de voorspelde waarde. Uitzonderingen zijn Aaron 2007, waarbij de post-bronchodilatatie-FEV1 ongeveer 38% van de voorspelde waarde was, en Hoshino 2014, die pas gediagnosticeerde patiënten includeerde, waarbij de meeste patiënten een post-bronchodilatatie FEV1 hadden van ongeveer 65% van de voorspelde waarde.

De tweede tabel lijst de **andere studies** op die ook LABA + LAMA versus LAMA hadden onderzocht. Er werden 9 RCT's gevonden die 12 tot 64 weken duurden.

Deze studies hebben een gelijkaardige populatie: de meeste deelnemers zijn oudere mannen en de gemiddelde leeftijd is meestal rond 60-65 jaar. De studies includeerden patiënten met matige, ernstige of zeer ernstige COPD. Vijf van de negen studies includeerden patiënten met zeer ernstige COPD (ongeveer 10% van de geïncludeerde patiënten), en in één studie had 21% van de patiënten zeer ernstige COPD. Twee studies hebben licht verschillende kenmerken: de patiënten in Singh 2015a hebben een meer matige vorm van COPD, en in Wedzicha 2013 hebben zij een ernstigere vorm (dit toont zich ook in het percentage patiënten onder ICS: 75%!).



Wanneer dit gerapporteerd werd, was de reversibiliteit tussen 15 en 20%. Uitzonderingen niet inbegrepen, namen ongeveer de helft van de patiënten ICS, welke konden worden doorgenomen op voorwaarde dat de dosis stabiel en niet te hoog was.

Er waren 4 twin trials. Eén rapporteerde zowel de gepoolde als de aparte resultaten, één gaf gepoolde resultaten, en twee analyseerden de beide trials apart. Decramer vergeleek twee verschillende dosissen formoterol (toegevoegd aan een LAMA) met formoterol 12 mcg alleen, maar deed dit maar in één van de twee twin trials.

7.1.2.1.2.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Farne 2015 (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Hoshino 2014, Mahler 2010a & 2010b, Buhl 2015a & 2015b, ZuWallack 2014a & 2014b)	MD: 0,06 (0,05 to 0,07)	SS (Favours LABA + LAMA)
Bateman 2013	MD: 0,090 L (no 95% CI)	SS p<0,001 Favours LABA+LAMA
Celli 2014	MD: 0,079 L (0,046 to 0,112)	SS p<0,001 Favours LABA+LAMA
Decramer 2014	Study 1: - Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,088 L (0,036 to 0,140)	SS p=0,001, favours combination
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,090 L (0,039 to 0,141)	SS p = 0,001, favours combination
	Study 2: - Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,074 L (0,025 to 0,123)	SS p = 0,0031
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium MD: 0,060 L (0,010 to 0,109)	SS p=0,0182
	- Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs umeclidinium 125 µg MD: 0,037 (-0,012 to 0,087)	NS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs umeclidinium 125 µg MD: 0,022 L (-0,027 to 0,072)	NS
Donohue 2013	MD: 0,052 (0,017 to 0,087)	SS p≤0,001
Mahler 2012	MD: 0,080 L (0,050 to 0,100)	SS p<0,001
	MD: 0,070 L (0,050 to 0,090)	SS p<0,01
Mahler 2015	MD: 0,098 L (0,071 to 0,126)	SS p<0,001
Maleki-Yazdi 2014	MD: 0,112 L (0,081 to 0,144)	SS p<0,001



Singh 2015a*	Otemto1: - tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,028 L (-0,009 to 0,066) - tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,017 (-0,021 to 0,054)	NS NS
	Otemto2: - tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,039 L (0,002 to 0,076) - tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,042 L (0,005 to 0,079)	SS p<0,05 SS p<0,05
Wedzicha 2013	Indacaterol/glycopyrronium vs glycopyrronium: 70-80 mL†	SS p<0,0001
	Indacaterol/glycopyrronium vs tiotropium: 60-80 mL†	SS p<0,0001
* For some outcomes the results on pooled population are given, however not on trough FEV1		
† Numbers given as range, this is not a 95% CI		

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA + LAMA in vergelijking met LAMA alleen.

Mahler 2012 voorzag een geprespecificeerde subgroepanalyse volgens COPD-ernst:

Voor studie 1:

- Matige COPD: MD: 90 mL (50 tot 130 mL), SS
- Ernstige COPD: MD: 70 mL (30 tot 110 mL), SS

Voor studie 2:

- Matige COPD: MD: 90 mL (60 tot 120 mL), SS
- Ernstige COPD: MD: 60 mL (30 tot 90 mL), SS

Voor deze reeks studies, waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

7.1.2.1.2.2. Endpoint: TDI focal score

Studies	Results	
Celli 2014	MD: 0,6 (0,2 to 1,0)	SS
Decramer 2014	- Umeclidinium 125 µg+ vilanterol vs tiotropium 18 µg : MD: 0,5 (-0,2 to 1,1)	NS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium MD: -0,1 (-0,7 to 0,5)	NS



	- Umeclidinium 125 µg+ vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,3 (0,4 to 1,0)	SS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,2 (-0,5 to 0,9)	NS
	- Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs umeclidinium 125 µg MD: 0,5 (-0,2 to 1,2)	NS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs umeclidinium 125µg MD: 0,4 (-0,3 to 1,1)	NS
Donohue 2013	MD: 0,3 (-0,2 to 0,7)	NS
Mahler 2015	MD: 0,73 (0,39 to 1,08)	SS p<0,001
Singh 2015a	tiotropium /olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,59 (0,22 to 0,97)	SS p<0,01
	tiotropium /olodaterol 5/2,5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,58 (0,21 to 0,96)	SS p<0,01

De bibliografiegroep kan geen uitspraak doen over de richting van het effect.

De interpretatie wordt bemoeilijkt omwille van het feit dat niet alle resultaten statistisch significant (SS) waren, en niet alle resultaten een ondubbelzinnige toe- of afname toonden. Sommige vergelijkingen wijken af, bijvoorbeeld met tiotropium 5 mcg (vaker gebruikte dosis is 18 mcg). Mahler 2015 en Singh 2015a hebben een populatie met een betere gemiddelde FEV1 % van voorspelde waarde (ongeveer 55%), in vergelijking met Celli 2014 en Decramer 2014 (47-48% van de voorspelde waarde).

Voor deze reeks studies waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50).

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

7.1.2.1.2.3. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a, Buhl 2015b, ZuWallack 2014a)	MD: -1,34 [-1,87 to -0,70]	SS (favours LABA+LAMA)
Bateman 2013	LSMD: -1,84 (no 95% CI)	SS p=0,020
Celli 2014	MD: -3,29 (-5,13 to -1,44)	SS p<0,001
Donohue 2013	MD: -0,82 (-2,90 to 1,27)	NS
Mahler 2015	MD: -1,5 (-3,0 to -0,3)	NS
Maleki-Yazdi 2014	MD: -2,1 (-3,61 to -0,59)	SS p = 0,006
Singh 2015a	Otemto1&2: Tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -2,1 (-3,47 to -0,72) Tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg:	p<0,01 SS NS



	-1,27 (-2,65 to 0,10)	
	Otemto 1 Tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -2,49 (-4,47 to -0,51)	p<0,05 SS
	Tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -1,72 (-3,70 to 0,26)	NS
	Otemto 2 Tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -1,72 (-3,63 to 0,19)	NS
	Tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -0,82 (-2,74 to 1,10)	NS
Wedzicha 2013	Indacaterol/glycopyrronium vs glycopyrronium: "difference ranged from -1,9 to -2,8" Indacaterol/glycopyrronium vs tiotropium: "differences ranged from -1,7 to -3,1"	"all were p<0,01" "all were p<0,05"

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score afgenomen is met LABA + LAMA in vergelijking met LAMA.

Voor deze reeks studies waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50).

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

Tabel 1. MCID: *minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)*

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

7.1.2.1.2.4. Endpoint: Mortality

Studies	Results	
Farne 2015 (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Mahler 2010a, Mahler 2010b, Buhl 2015a, Buhl 2015b, ZuWallack 2014a)	OR: 1,24 (0,81 to 1,90)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor mortaliteit.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)



7.1.2.1.2.5. Endpoint: Exacerbations

Studies	Results	
Farne 2015 (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a & Buhl 2015b, ZuWallack 2014a & ZuWallack 2014b)	OR: 0,94 (0,79 to 1,11)	NS
Maleki-Yazdi 2014	(time to first exacerbation) HR: 0,5 (0,3 to 1,0*)	SS p = 0,044* favours combination
* We double checked these numbers and this is how they are reported in the article supplements, we suppose the HR = 1,0 (which would be NS) is because of rounding up.		

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor exacerbaties van LAMA + LABA versus LAMA. Omdat van het aantal patiënten in de meta-analyse vele malen groter is, omdat het betrouwbaarheidsinterval van het resultaat zowel afgenomen als toegenomen risico bevat, en omwille van de onzekerheid over het betrouwbaarheidsinterval van Maleki-Yazdi 2014, concludeerde de bibliografiegroep dat er waarschijnlijk geen effect is.

Voor deze meta-analyse en studie was het resultaat van de studie statistisch significant maar zou het met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden, en was het resultaat van de meta-analyse niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

7.1.2.1.2.6. Endpoint: Hospitalizations (all causes)

Studies	Results	
Farne 2015 (Aaron 2007, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a, Buhl 2015b)	OR: 1,01 (0,86 to 1,19)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

Geen enkele andere studie rapporteerde over dit eindpunt.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

7.2. Wat zegt de deskundige? (Ninane 2017)

7.2.1. Plaats van een combinatie van geïnhaleerde bronchodilatoren versus monotherapie

7.2.1.1. Inleiding en methodologische opmerkingen

De GOLD-aanbevelingen (GOLD 2017) leggen er de nadruk op dat de voorkeur moet worden gegeven aan LABA en LAMA bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) in plaats van kortwerkende bronchodilatoren, behalve bij patiënten die lijden aan occasionele dyspneu (Evidence



A). COPD is geen omkeerbare ziekte en een totale controle van de symptomen en de exacerbaties blijft een illusie. Logischerwijze heeft de gebrekkige controle van de ziekte geleid tot het combineren van langwerkende bronchodilatoren uit verschillende klassen (zoals vroeger werd gedaan met de kortwerkende middelen) en, op dit moment, kunnen vier vaste LABA/LAMA-combinaties worden voorgeschreven bij COPD, namelijk:

- Glycopyrronium + Indacaterol - Ultibro[®]
- Umeclidinium + Vilanterol - Anoro[®]
- Tiotropium + Olodaterol - Spiolto[®]
- Aclidinium + Formoterol - Duaklir[®]

Zelfs al zijn deze vaste combinaties superieur aan de monotherapieën voor de verbetering van de ademhalingsfunctie, toch blijven er discussies bestaan over de vraag of deze bronchusverwijdende supplementen vertaald worden in betere klinische resultaten zoals een betere kwaliteit van leven of minder exacerbaties.

Wanneer men dus het effect van een farmacologische of niet-farmacologische behandeling in een gerandomiseerde studie over COPD bestudeert, kan het doel geen terugkeer naar het normale zijn (zoals het geval is bij astma), maar wel een zekere verbetering van het maximaal één-seconde-ademvolume (FEV1), van de symptomen (dyspneu beoordeeld door de TDI - Transitional Dyspnea Index), van de kwaliteit van leven (beoordeeld door de SGRQ - St George Respiratory Questionnaire), een vermindering van het aantal hospitalisaties, exacerbaties of van de mortaliteit. Om deze resultaten te evalueren moet een onderscheid worden gemaakt tussen een statistisch significant verschil en een klinisch significant verschil. Om na te gaan of dit laatste aanwezig is, gebruikt men voor sommige van deze resultaten het minimaal klinisch belangrijke verschil (MCID - minimal clinically important difference). Dit is bijvoorbeeld 1 voor de TDI (Witek 2003) maar de validatiestudie heeft 3 groepen vergeleken waarvan één een monotherapie met tiotropium, de andere een monotherapie met salmeterol en de derde met placebo. Men kan uitgaan van de erg waarschijnlijke hypothese dat het MCID van een combinatie van bronchodilatoren vergeleken met een monotherapie inferieur is aan dit verschil van 1. Hetzelfde type analyse zou men kunnen doen voor de SGRQ. Bij gebrek aan specifieke MCID-gegevens van de vergelijking dubbele versus enkelvoudige bronchodilatatie moet men dus waarschijnlijk de voorkeur geven aan de resultaten van de analyse van het aantal respondenten (het percentage van de populatie waarvan de TDI wijzigt met "1") eerder dan het gemiddelde verschil tussen de twee populaties.

De gerandomiseerde studies die combinaties van geïnhaleerde bronchodilatoren vergelijken met een monotherapie zijn relatief recent en het aantal opgenomen patiënten blijft beperkt. Dit heeft een impact op het niveau van bewijskracht. Bij wijze van voorbeeld: de preventie van ernstige exacerbaties door de vaste combinaties LABA + LAMA in vergelijking met alleen LABA of LAMA is niet significant in een recente meta-analyse (Oba 2016). De auteurs verklaren dit door het feit dat de algemene steekproef niet groot genoeg was. Om resultaten te kennen i.v.m. mortaliteit hebben we ook veel grotere populatiesteekproeven nodig dan die waarover we momenteel beschikken.

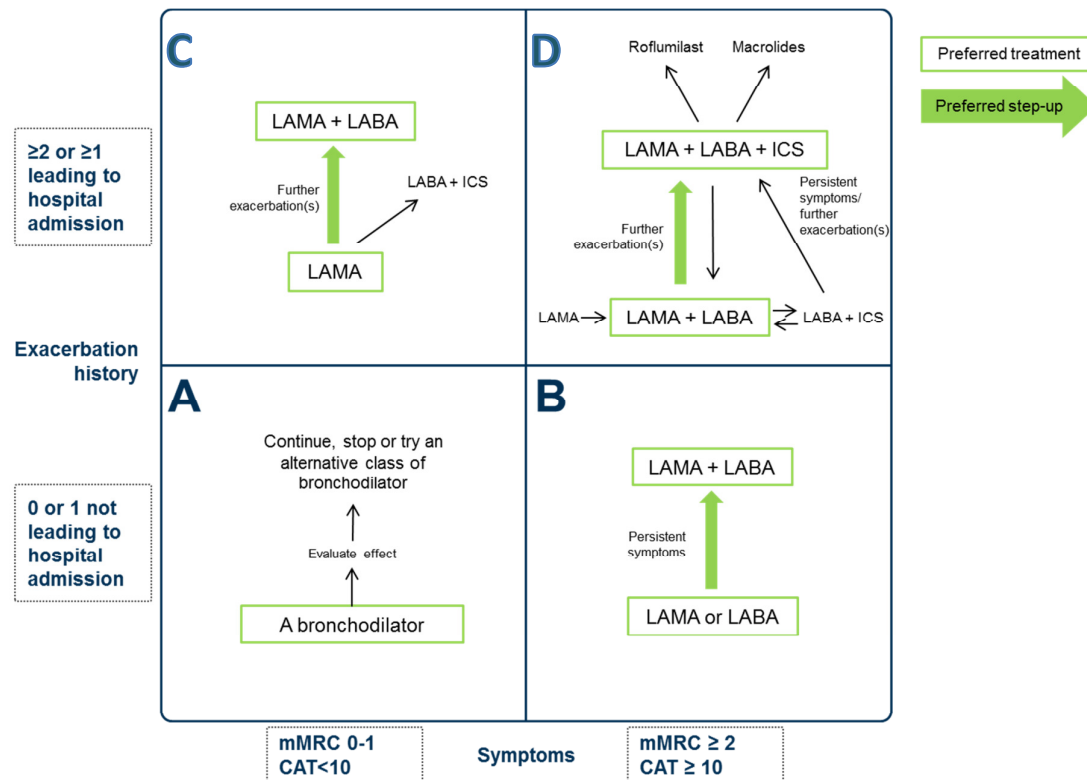
7.2.1.2. Vergelijking tussen de aanbevelingen van de richtlijnen

De richtlijnen geven verschillende aanbevelingen voor de initiële behandeling en de therapeutische progressie bij de behandeling van patiënten met COPD (GOLD 2017, The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014, Criner 2015, Snoeck-Stroband 2015). Op het eerste gezicht zou de indruk kunnen zijn dat het niveau van bewijskracht bij de behandeling van COPD dus beperkt is. Een andere, meer geloofwaardige, uitleg is dat het niveau van bewijskracht de laatste jaren zeer snel evolueert, met name in verband met de recente publicaties die de combinaties



van geïnhaleerde bronchodilatoren evalueren. In dit opzicht zijn er logischerwijze grote verschillen tussen de vergelijking van aanbevelingen opgesteld door wetenschappelijke organisaties in 2014 (The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014) of 2015 (Criner 2015) en de vergelijkingen die werden gerealiseerd in 2017 (GOLD 2017). Dit wordt overigens geïllustreerd door grote wijzigingen in de GOLD-aanbevelingen tussen 2016 en 2017: de combinaties LABA-inhalatiecorticosteroïden (ICS) verdwijnen uit de initiële behandeling van de groepen C en D en de combinaties van inhalatiebronchodilatoren verschijnen in de initiële behandeling van de groep D (GOLD 2017) (Figuur 3).

Figuur 3. Farmacologische behandeling in functie van de GOLD-richtlijn (aangepast van GOLD 2017 (Snoeck-Stroband 2015))



CAT: COPD beoordelingstest; mMRC : Modified Medical Research Council dyspnea scale; CCQ: Klinische COPD Vragenlijst; FEV₁: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (Forced expiratory volume in one second); FVC: Geforceerde vitale longcapaciteit; ICS: inhalatiecorticosteroïden; LABA: langwerkende bèta₂-agonist; LAMA: langwerkende muscarine-antagonist

7.2.1.3. De resultaten van de meta-analyses

Buiten de meta-analyse van Farne et al (Farne 2015), geanalyseerd in het voorbereidingsdocument van de consensus, werden in een meta-analysenetwerk ook de gerandomiseerde studies opgenomen die de combinaties LABA + LAMA vergeleken met een placebo en/of een monotherapie (Oba 2016). 23 studies met in totaal 27.172 patiënten werd opgenomen in de analyse. De studies moesten een minimale duur van 12 weken hebben. De inhalatiebehandelingen die werden gebruikt in de studies waren voor acclidinium, glycopyrronium, umeclidinium of tiotropium voor LAMA en formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol of vilanterol voor LABA, met andere woorden alle LABA of LAMA die in België beschikbaar zijn en de vier bestaande vaste combinaties. De geselecteerde uitkomsten waren de wijzigingen ten aanzien van de basislijn van het één-seconde-ademvolume van het dal (FEV₁), van de TDI, de wijzigingen ten aanzien van de basislijn van de SGRQ, het aantal respondenten



in termen van TDI (verbetering met één eenheid) of van de SGRQ (verbetering met vier eenheden), de exacerbaties, de mortaliteit, het totaal van ernstige ongewenste voorvallen, de ernstige ongewenste cardiale voorvallen en de uitval omwille van een ongewenst voorval. Het gemiddelde FEV1 bij de start bedroeg 0,90 L tot 1,5 L (van 37,2% tot 57,4% van de voorspelde waarde). Het gelijktijdig gebruik van ICS was toegestaan in 20 van de 23 studies. De combinatie LABA + LAMA leidde tot een grotere verbetering van de ademhalingsfunctie, SGRQ en TDI dan de monotherapieën met LABA of LAMA. Zelfs al bereikte het gemiddelde verschil voor SGRQ en TDI niet het MCID, toch werden de combinaties LABA + LAMA geassocieerd met een hoger aantal respondenten in termen van SGRQ (OR 1,23 / BI95% 1,06-1,39 versus LABA en OR 1,24 / BI95% 1,11-1,36 versus LAMA) en in termen van TDI (OR 1,34 / BI95% 1,19-1,50 versus LABA en OR 1,31 / BI95% 1,18-1,46 versus LAMA). De combinatie werd ook geassocieerd met minder matige tot ernstige exacerbaties dan de monotherapie met LABA (HR 0,82 / BI95% 0,73-0,93) maar niet in vergelijking met de monotherapie met LAMA (HR 0,92 / BI95% 0,84-1,00). Er was geen verschil tussen de combinaties en de monotherapieën wat betreft ernstige exacerbaties en de uitkomsten die verband hielden met veiligheid, met inbegrip van mortaliteit. Tenslotte wijst de analyse erop dat de steekproef onvoldoende was om het effect op de ernstige exacerbaties te evalueren. Deze meta-analyse (Oba 2016) concludeerde dat de combinatie LABA + LAMA de beste strategie was voor het verbeteren van de longfunctie, de kwaliteit van leven, de symptoomscores en voor het verminderen van matige tot ernstige exacerbaties.

Sommigen zullen zeggen dat de verhoging van het aantal respondenten in termen van TDI of SGRQ met de combinatiebehandeling in vergelijking met monotherapie eerder bescheiden is. Men moet voorzichtig blijven. Bijvoorbeeld, de vergelijking van de LAMA glycopyrronium met placebo (D'Urzo 2011) toont een verschil in gemiddelde TDI die hoger ligt dan het MCID van 1 maar de analyse van de respondenten ten aanzien van placebo toont slechts een (significante) verhoging van 13% (van 48,3% respondenten in de placebogroep naar 61,3% in de LAMA-monotherapiegroep). Wanneer men nu de respondenten vergelijkt in termen van TDI van de combinatie LABA + LAMA indacaterol + glycopyrronium in vergelijking met de LAMA tiotropium alleen (Bateman 2013, aanvullend materiaal), is het verschil significant en bedraagt 7% (68,1% respondenten voor de combinatie LABA + LAMA versus 59,2% voor alleen de LAMA en...57,5% voor placebo). Op basis van deze analyse en rekening houdend met het placebo-effect is het gunstig effect in termen van klinische respondenten van de dubbele bronchodilatatie in vergelijking met de mono-bronchodilatatie waarschijnlijk minder significant.

7.2.1.4. Besluiten

In de studies is de combinatie LABA + LAMA superieur aan monotherapie met LABA of LAMA wat de longfunctie, kwaliteit van leven en symptomen betreft. Voor de vermindering van de matige tot ernstige exacerbaties doet de combinatie het waarschijnlijk niet beter dan alleen LAMA (Oba 2016, Criner 2015).

In het dagelijks leven, wanneer de arts praat met zijn patiënt, moet hij eerder de voor- en nadelen van de combinaties in overweging nemen in vergelijking met monotherapie in termen van "Effectiveness, Tolerability, Compliance and Cost-effectiveness" (Werkzaamheid, Verdraagbaarheid, Therapietrouw en Kosteneffectiviteit). De "effectiveness" van de combinatie is beter, de "tolerability" is niet inferieur, de "compliance" waarschijnlijk even goed. Als laatste discussiepunt blijft nog de "cost-effectiveness" over. In het Verenigd Koninkrijk is de prijs van de combinatie olodaterol + tiotropium momenteel lager dan die van tiotropium alleen. In die omstandigheden is het voorschrijven van de combinatie dus "cost-saving" (kostenbesparend).



7.2.2. Vaste combinatie of niet-vaste combinatie van inhalatiebronchodilatoren

7.2.2.1. Bewijzen

Er is geen bewijs dat er een combinatie van LABA + LAMA is die superieur is aan een andere. Er is ook geen bewijs dat de werkzaamheid verschillend zou zijn naarmate de LABA en de LAMA van de combinatie op een vaste manier worden toegediend (inhalatie-apparaat) of op een niet-vaste manier (twee identieke inhalatie-apparaten, het ene voor de LABA en het andere voor de LAMA, die hetzelfde zijn als die van een combinatie die in hetzelfde apparaat zit ofwel twee verschillende inhalatie-apparaten voor de LABA en LAMA die verschillend zijn van die in een vaste combinatie zitten).

Er bestaat geen tastbaar bewijs, afkomstig uit gerandomiseerde studies, dat de vaste combinatie geassocieerd zou worden met een betere therapietrouw dan de niet-vaste combinatie, zelfs al lijkt dat aannemelijk.

Beroep doen op twee gelijkaardige inhalatie-apparaten voor het inhaleren van twee verschillende bronchodilatoren die nochtans in één keer zouden kunnen worden gebruikt, waardoor op één inhalator kan worden bespaard, lijkt absurd en zou een negatieve invloed kunnen hebben op de therapietrouw.

Tenslotte, door het gebruik van verschillende apparaten kan het aantal kritieke fouten toenemen en daardoor ook het optreden van exacerbaties. Naast de algemene inhalatiefouten die worden gemaakt met alle apparaten, zoals bijvoorbeeld geen apneu op het einde van de inademing, bestaan er inderdaad fouten die specifiek zijn voor elk inhalatie-apparaat. Deze fouten zijn kritiek aangezien ze leiden tot een vermindering van de depositie van het geneesmiddel in de longen met mogelijk negatieve klinische gevolgen. Een recente studie (Molimard 2017) toont dat het percentage patiënten dat moet worden opgenomen in het ziekenhuis of op consultatie moet gaan bij de spoedgevallenafdeling in de voorafgaande 3 maanden voor een ernstige exacerbatie van COPD 3,3% bedraagt (95%BI 2,0–4,5) zonder kritieke fout en 6,9% (95%BI 5,3–8,5) bij kritieke fouten (OR 1,86, 95%BI 1,14–3,04, $p < 0,05$). Vanuit dat oogpunt kan een vermeerdering van het aantal inhalatie-apparaten alleen maar leiden tot een hogere frequentie van kritieke fouten en dus van exacerbaties.

7.2.2.2. Besluiten

Hoewel de bewijskracht eerder zwak is, zegt het gezond verstand om een vaste combinatie te gebruiken, dit om de verspilling van de apparaten te beperken, de therapietrouw te verbeteren en het aantal kritieke fouten te verminderen dat samenhangt met een slechtere controle van de ziekte.

7.2.3. Welke plaats hebben de combinaties van bronchodilatoren in de therapeutische strategie?

7.2.3.1. Therapeutische strategie

Zoals al besproken is de enige reden voor het beperken van het initieel voorschrijven van een combinatie, het feit dat er weinig bekend is over de kosteneffectiviteit (de deskundige meent dat de

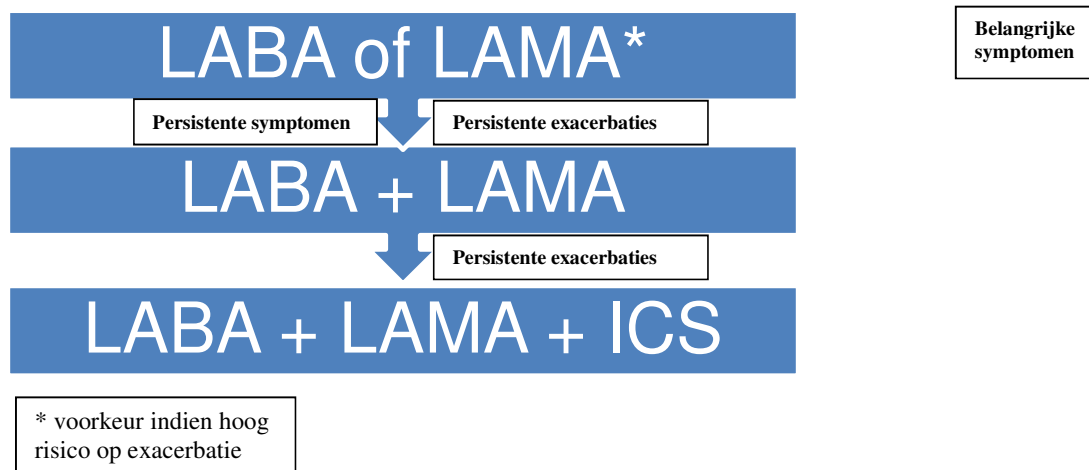


werkzaamheid beter is dan bij monotherapieën en dat de tolerantie hetzelfde is). Combinaties zouden echter al vanaf het begin moeten kunnen worden gebruikt als eerste behandeling bij patiënten met sterk symptomatische COPD zoals wordt gesuggereerd in de GOLD-aanbevelingen (GOLD 2017) en in sommige bijzondere omstandigheden (bijvoorbeeld een patiënt met COPD met een matige tot ernstige obstructie die kandidaat is voor komende cardio-pulmonale chirurgie).

Buiten deze situaties is een progressief voorschrijfalgoritme aanvaardbaar (figuur 4), met inbegrip van initiële monotherapie met een voorkeur voor een LAMA in geval van een hoog risico op exacerbatie, en vervolgens een vaste combinatie bij sterke symptomatologie of hoog risico. Aangezien de evaluatiestudies de combinatie- en monotherapie met bronchodilatoren vergeleken over een minimumperiode van drie maanden, kan de evaluatie van het belang van de combinatiebehandeling ten aanzien van de enkelvoudige bronchodilatatie gebeuren na drie maanden behandeling.

De ICS hebben ook een rol in het geval van co-existentie van astma. Momenteel zijn studies lopende die de bijdrage van ICS evalueren bij persistentie van exacerbaties ondanks het voorschrijven van de combinatie LABA + LAMA, maar het gebruik van ICS naast LABA + LAMA wordt momenteel aanvaard.

Figuur 4. Voorstel van farmacologisch therapeutisch algoritme van de behandeling van COPD wanneer de dyspneu niet occasioneel is





7.2.3.2. Implicaties voor de terugbetaling

De voorkeur geven aan initiële monotherapie met implicaties van budgettaire besparingen, betekent de voorkeur geven aan het initieel voorschrijven van LAMA die een mogelijke eerste keuze vormen in de groepen B, C en D (GOLD 2017 en figuur 3). Om dit te doen moet de limiet verdwijnen die bestaat uit de voorwaarden tot terugbetaling van de LAMA. Deze limiet leidt in ieder geval tot het inadequaat voorschrijven van de combinaties LABA + ICS in alle GOLD-groepen en van de monotherapie met LABA wanneer het risico op exacerbatie hoog is (groepen C en D).

Uitsluitend voor combinatiebehandelingen kunnen voorwaarden voor terugbetaling worden gehandhaafd, mits onvoldoende respons op monotherapie na een periode van 3 maanden. Deze voorwaarde zou de noodzakelijke afgifte van een LAMA niet verhinderen, of het snel voorschrijven van dubbele bronchodilatatie niet belemmeren bij indicaties waarin dit dringend nodig is (zie hierboven) en dit tijdelijk via een niet-vaste methode.

7.3. Wat besluit de jury?

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 LABA of LAMA. 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) inhalatiebronchodilator(en) met een inhalatiecorticosteroïde (ICS) (LAMA, LABA of beide, + ICS, al dan niet in vaste combinaties).

8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De AECOPD 2015-richtlijn beveelt de combinatie van LABA + ICS en ook triple therapie (LABA + LAMA + ICS) aan als behandeling om exacerbaties te voorkomen. Echter, aangezien de AECOPD 2015-richtlijn geen behandelingsstrategie bespreekt, is het niet duidelijk in welke stap van de behandeling deze combinaties zouden moeten worden gebruikt.

De GOLD 2017-richtlijn beveelt triple therapie (LABA + LABA + ICS) aan als een eerste keuze step-up-behandeling bij groep D patiënten (hoge ziektelast en hoog exacerbatierisico), die niet gecontroleerd zijn met LABA + LAMA. De combinatie van LABA + ICS wordt gepresenteerd als een mogelijk alternatief, maar niet als eerste keuze, bij groep C (lage ziektelast, hoog exacerbatierisico) en groep D patiënten die niet gecontroleerd zijn met de initiële therapie.

De NHG COPD 2015-richtlijn stelt dat het toevoegen van ICS gedurende één jaar kan overwogen worden als een step-up behandeling bij patiënten met twee of meer ernstige exacerbaties ondanks onderhoudsbehandeling met een LABA of LAMA. De NHG-richtlijn beveelt aan om een onderhoudsbehandeling met ICS niet in de eerste lijn op te starten.

De VA/DoD 2014-richtlijn beveelt triple therapie (LABA + LABA + ICS) aan als een step-up therapie bij COPD-patiënten die niet gecontroleerd zijn met LABA + LAMA.

8.1.2. Wat zeggen de studies?

8.1.2.1. Combinatie van twee bronchodilatoren

LABA + LAMA versus LABA + ICS

Bibliography summary RCTs: Donohue 2015, Singh 2015b, Vogelmeier 2013 (ILLUMINATE), Vogelmeier 2016, Wedzicha 2016 (FLAME), Zhong 2015 (LANTERN)

Er werd geen meta-analyse of systematische review gevonden voor deze vergelijking, alle 6 de geselecteerde studies zijn RCT's.

Alle trials hadden een run-in periode. Alle trials waren gesponsord door de industrie.



Ze verschillen in studie-design: twee studies waren non-inferioriteitsstudies, waarbij ook superioriteit werd berekend in één studie. In sommige studies was er een hoog percentage reversibiliteit na bronchodilatatie. De proportie patiënten in verschillende COPD-categorieën verschilde ook. Wedzicha 2016 (FLAME) includeerde personen die minstens één exacerbatie hadden in het voorbije jaar, welke een exclusie criterium was voor andere studies.

Er was ook een grote variatie van het percentage patiënten die corticosteroïden namen bij inclusie. Deze werden telkens stopgezet vóór of tijdens de run-in-periode.

Donohue 2015 rapporteerde twee twin trials. De resultaten die hieronder gerapporteerd zijn, komen telkens van de gepoolde trials.

De bibliografiegroep kon geen heterogeniteitstest uitvoeren, maar er zou rekening moeten worden gehouden met de verschillen tussen de geïncludeerde populaties.

8.1.2.1.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0,082 L † (0,045 to 0,119)	SS p<0,001 favours umeclidinium/vilanterol
Singh 2015b	LSMD: 0,090 L 95% CI: 0,055 to 0,125 L	SS p<0,001 favours umeclidinium/vilanterol
Vogelmeier 2013	LSMD: 0,103L 95% CI: 0,065 to 0,141 L	SS p<0,0001 in favour of indacaterol/glycopyrronium
Vogelmeier 2016	figures not given	NS p = 0,3635
Wedzicha 2016	Difference: 0,062 L (0,048 to 0,077)	p<0,001 SS favours indacaterol/glycopyrronium
Zhong 2015	D: 0,075 L* 95% CI: 0,044 to 0,107 L	p<0,001 SS indacaterol/glycopyrroniumsuperior* to salmeterol/fluticason
†pooled results of twin trials		
*figures of superiority analysis reported		

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA + LAMA in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005



8.1.2.1.2. Endpoint: TDI focal score

Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0,3 (-0,2 to 0,7)	p = 0,246 NS
Vogelmeier 2013	LSMD: 0,76 (0,26 to 1,26)	SS p = 0,0031 favours indacaterol/glycopyrronium
Vogelmeier 2016	LSMD: -0,001 (-0,46 to 0,46)	NS
Zhong 2015	LSMD: 0,13 (-0,20 to 0,47)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren de meesten resultaten niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.1.3. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0,10 (-1,46 to 1,67)	NS
Singh 2015b	LSMD: 1,11 (-0,30 to 2,75)	NS
Vogelmeier 2013	LSMD: -1,24 (-3,33 to 0,85)	NS
Vogelmeier 2016	<i>figures not given</i>	NS
Wedzicha 2016	LSMD: -1,3 (-2,1 to -0,4)	SS p = 0,003 favours indacaterol/glycopyrronium
Zhong 2015	LSMD: -0,69 (-2,38 to 1,00)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren de meesten resultaten niet statistisch significant.

Zoals reeds hierboven vermeld, selecteerde de studie Wedzicha 2016 (FLAME) enkel patiënten die al een exacerbatie hadden doorgemaakt.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.1.4. Endpoint: exacerbation rates

Studies	Results	
Wedzicha 2016	Rate ratio: 0,88 (95% CI: 0,82 to 0,94)	SS p<0,001 favours indacaterol/glycopyrronium
Zhong 2015	RR: 0,79 (0,58 to 1,07)	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA + LAMA in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze reeks studies waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet.

Het is nuttig op te merken dat Wedzicha 2016 (FLAME) een populatie selecteerde die een hoger risico had van exacerbaties dan andere trials. De studie is ook groter dan de andere twee (vertegenwoordigt 81% van de patiënten voor dit eindpunt) en langer (52 weken).



Daarenboven heeft Wedzicha een geprespecifieerde subgroepanalyse uitgevoerd volgens COPD-ernst:

- Rate Ratio Groep B: 0,98 (0,85 tot 1,14), NS
- Rate Ratio Groep D: 0,85 (0,78 tot 0,92), SS

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.1.5. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2. Enkele bronchodilator + inhalatiecorticosteroïde

8.1.2.2.1. LABA + ICS versus ICS

8.1.2.2.1.1. Fluticason + salmeterol versus fluticason

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 7 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT 00358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN)	4 weeks to 3 years (most studies 24 or 52 weeks)	LABA/ICS vs ICS broken down into: - Fluticason/salmeterol vs fluticason (N = 6) - Budesonide/formoterol vs budesonide (N = 4) - Mometason/formoterol vs mometason (N = 2)	COPD poorly reversible mostly	- PO from TORCH was mortality - aside from Sin 2008 (4 weeks study), all included studies had high dropout rates ($\pm 20\%$)

Deze meta-analyse zocht naar studies die een combinatie van LABA en ICS vergeleek met dezelfde ICS. Dit zijn de resultaten voor de studies die specifiek fluticason en salmeterol vergeleken met fluticason.

Er werden 7 RCT's met een duur van 4 weken (Sin 2008) tot 3 jaar (TORCH) gevonden.

De studies hebben een gelijkaardige populatie; de gemiddelde FEV1 was ongeveer 45% van de voorspelde waarde en soms was reversibiliteit na bronchodilatatie een exclusie criterium. Wanneer dit gerapporteerd was, waren de studies gesponsord door de industrie en hadden zij een run-in-periode.

Bijna alle studies hadden veel studie-uitval. Bij de TORCH-studie was dit tot 38% in de ICS-arm. Het primaire eindpunt van TORCH was mortaliteit en zij registreerden data voor dit eindpunt bij alle patiënten, welke het risico voor onvolledige resultaten verminderde. Voor andere eindpunten was de uitval echter wel een probleem. In de meeste studies was het aantal in de ICS-groep numeriek hoger dan het aantal in de LABA + ICS groep.

Maar één studie (TRISTAN) specificeerde dat patiënten een exacerbatie moesten gehad hebben in het voorbije jaar om geïncludeerd te worden.

**8.1.2.2.1.1.1. Endpoint: trough FEV1**

Not reported

8.1.2.2.1.1.2. Endpoint: Exacerbation rates (per participant per year)

Studies	Results	
Nannini 2013 (TORCH, TRISTAN)	OR: 0,88 (0,80 to 0,98)	SS (Favours LABA + ICS)

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.1.3. Endpoint: amount of patients with one or more exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN)	OR: 1,0 (0,76 to 1,31)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.1.4. Endpoint: hospitalization due to COPD exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN)	OR: 0,93 (0,79 to 1,10)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.1.5. Endpoint: mortality (all causes)

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003a, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,78 (0,64 to 0,94)	SS favours combination
Nannini 2013 Sensitivity analysis Idem as above, without TORCH trial	not reported	NS

Sommige resultaten van de studies suggereren een afname van mortaliteit met LABA + ICS, andere suggereren dat er geen effect is.

TORCH was de enige trial in Nannini 2013 waarbij mortaliteit het primaire eindpunt was, en deze toonde een afname van mortaliteit (8.554 patiënten gerandomiseerd, 3.067 voor de vergelijking van



de bibliografiegroep). Later in het literatuurrapport wordt TORCH vergeleken met SUMMIT (Vestbo 2016), een andere trial met mortaliteit als primair eindpunt.

Voor deze meta-analyse waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.1.1.6. Endpoint: Pneumonia

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT 00358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN)	OR: 1,08 (0,91 to 1,28)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.1.7. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2.1.2. Fluticason + vilanterol versus fluticason

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rodrigo 2016	N = 6	24 weeks to 3 years and 6 weeks	Fluticasone furoate / vilanterol vs fluticasone furoate	COPD - patients were included only if previous cardiovascular incident in 2 studies - in some studies almost all patients had an exacerbation in the previous year , some few ($\pm 20\%$) (Kerwin 2013 and Martinez 2013)	- I ² for pooling of Trough FEV1 outcome = 59% (other outcomes I ² =0%) - PO from SUMMIT (Vestbo 2016) was mortality

De systematische review en meta-analyse zocht naar studies die fluticason en vilanterol vergeleken met fluticason alleen (of vilanterol alleen, hier niet gerapporteerd).

6 RCT's werden geïnccludeerd in de meta-analyse. Van deze 6, is er één een ongepubliceerde studie, en zijn er twee twin trials.

De duur is minstens 24 weken, en bij één studie is dit 3 jaar (SUMMIT/Vestbo 2016).

Twee trials includeerden specifiek personen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (SUMMIT/Vestbo 2016 en een ongepubliceerde trial). Wanneer dit was gerapporteerd, waren de studies gesponsord door de industrie.

De definitie van "exacerbatie" waren voor het grootste deel gelijklopend (ziekenhuisopname en/of orale corticosteroïden noodzakelijk omwille van een verslechtering van de symptomen). Sommige



studies beschreven ook de nood aan een behandeling met antibiotica als criterium voor een exacerbatie.

8.1.2.2.1.2.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Rodrigo 2016 (Kerwin 2013, Martinez 2013)	Mean difference: 100 mL (40 to 160 mL)	SS p<0,001 Favours LABA+ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met fluticason + vilanterol in vergelijking met fluticason.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De populatie die in de twee studies werd geselecteerd, had weinig exacerbaties gehad in het voorgaande jaar.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE B)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.2.1.2.2. Endpoint: Patients with at least one moderate to severe COPD exacerbation

Studies	Results	
Fluticason+vilanterol vs fluticason Rodrigo 2016 (Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	RR: 0,84 (0,78 to 0,90)	SS p<0,000001 Favours Fluticason+vilanterol

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met minstens één matige tot ernstige exacerbatie afgenomen is met fluticason + vilanterol in vergelijking met fluticason.

De populatie die in de drie studies van Rodrigo 2016 werd geselecteerd had weinig exacerbaties gehad in het voorgaande jaar.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies in Rodrigo 2016 het werkelijke effect reflecteren. (GRADE B)

8.1.2.2.1.2.3. Endpoint: Mortality (all cause)

Studies	Results	
Rodrigo 2016 (NCT01336608, Dransfield 2013 trial 1, Dransfield 2013 trial 2, Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	Risk difference: 0,00 (-0,01 to 0,01)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting op mortaliteit met fluticason + vilanterol versus fluticason.

SUMMIT (Vestbo 2016) is de grootste trial, met de langste studieduur van alle geïnccludeerde trials, en met mortaliteit als primair eindpunt. Het randomiseerde 16.590 patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit, van wie 8.256 werden geïnccludeerd in deze analyses.



Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.2.4. Endpoint: Pneumonia

Studies	Results	
Rodrigo 2016 (Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	Risk difference: 0,00 (-0,01 to 0,01)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De populatie die in de drie studies werd geselecteerd, had weinig exacerbaties gehad in het voorgaande jaar.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

8.1.2.2.1.2.5. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2.1.3. Budesonide + formoterol versus budesonide

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 4 n = 1.777 (Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	24 – 52 weeks	budesonide & formoterol vs budesonide	COPD poorly reversible ≥1 exacerbation in the previous year	- high dropout rates overall, slightly better for Tashkin 2008a (up to 22%), worse for Szafranski 2003 (up to 31% in one group) - unclear randomisation and blinding for Calverley 2003b - Tashkin 2008a had patients continue ICS during run-in and then switched to study medication without washout

Deze systematische review en meta-analyse zocht studies die een combinatie van LABA en ICS vergeleek met dezelfde ICS. Dit zijn de resultaten voor de studies die budesonide en formoterol vergeleken met budesonide.

Er werden 4 RCT's gevonden met een duur van 6 maanden tot 1 jaar.

De studiepopulaties in deze studies zijn gelijkaardig: alle studies includeerden patiënten met ≥1 exacerbaties gedurende het voorgaande jaar. Geen studie had een merklijk grotere studiepopulatie dan andere (range van 308 patiënten (Zhong 2012) tot 511 (Calverley 2003b)).

Er zijn methodologische problemen met de hoge studie-uitval, de ongelijke uitval tussen LABA + ICS- en ICS-groepen, en met de verschillende opzet van de run-in-periodes.

8.1.2.2.1.3.1. Endpoint: Trough FEV1

Not reported

**8.1.2.2.1.3.2. Endpoint: Exacerbation rates (per participant per year)**

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 0,84 (0,73 to 0,97)	SS (Favours budesonide + formoterol)

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met budesonide + formoterol in vergelijking met budesonide.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.3.3. Endpoint: hospitalization due to COPD exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 0,85 (0,60 to 1,20)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.3.4. Endpoint: Mortality

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 1,13 (0,54 to 2,37)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.1.3.5. Endpoint: Pneumonia

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 1,11 (0,47 to 2,63)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.1.3.6. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.



8.1.2.2.1.4. Mometasone + formoterol versus mometasone

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 2 n= 905 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	26-52 weeks	mometasone & formoterol vs mometasone	copd, poorly reversible	- high drop outs (around 20%)

Deze meta-analyse zocht naar studies die een combinatie van LABA en ICS vergeleken met dezelfde ICS. Dit zijn de resultaten voor de studies die mometasone en formoterol vergeleken met mometasone.

Er werden 2 RCT's gevonden, één van 6 maanden en één van 1 jaar.

Deze studies includeerden een vergelijkbaar aantal patiënten en een gelijkaardige populatie. In vergelijking met andere studies van Nannini 2013, is het % van de voorspelde FEV1-waarde aan de lage kant (38-40%), alsook de selectiecriteria (de post-bronchodilatatie FEV1 moest <60% zijn voor beide studies).

Er waren methodologische problemen met de studie-uitval.

8.1.2.2.1.4.1. Endpoint: Trough FEV1

Not reported

8.1.2.2.1.4.2. Endpoint: Exacerbation rates

Not reported

8.1.2.2.1.4.3. Endpoint: amount of participants with one or more exacerbations

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,67 (0,45 to 0,98)	SS Favours mometasone + formoterol

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met één of meer exacerbaties afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.1.4.4. Endpoint: Hospitalizations due to exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1,46 (0,66 to 3,21)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting op ziekenhuisopname omwille van exacerbaties voor mometasone en formoterol versus mometasone.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

**8.1.2.2.1.4.5. Endpoint: Mortality**

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,89 (0,27 to 2,91)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor mortaliteit.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.1.4.6. Endpoint: Pneumonia

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1,92 (0,66 to 5,57)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting voor pneumonie.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.1.4.7. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2.1.5. Alle combinaties LABA + ICS versus ICS

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 12 Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012	4 weeks to 3 years (most studies 24 or 52 weeks)	LABA+ICS vs ICS broken down into: - Fluticason/salmeterol vs Fluticason (N = 6) - Budesonide/formoterol vs budesonide (N = 4) - Mometason/formoterol vs mometason (N = 2)	COPD poorly reversible mostly	- 10 out of 12 studies reported high drop-out rates (around 20% usually but one even up to 38% dropout in one arm) - PO from TORCH was mortality

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar studies die een LABA en een ICS vergeleek met dezelfde ICS.

In Nannini 2013 werden 12 RCT's met een duur van 4 weken (1 RCT) tot 3 jaar gevonden. Twee ervan waren ongepubliceerde studies.

De studies die geselecteerd waren in Nannini hebben vaak het volgende profiel: gemiddeld % van de voorspelde FEV1 in Nannini 2013 is ongeveer 40-45% (wanneer deze werd gerapporteerd). De studies geselecteerd in Nannini 2013 hadden vaak een hoge studie-uitval. Bijna alle studies rapporteerden rond 20% uitval, en bij sommigen was dit veel hoger. Numeriek was de uitval in de ICS-groep steeds hoger.



Waar dit gerapporteerd werd, waren de trials telkens door de industrie gesponsord.

8.1.2.2.1.5.1. Endpoint: Exacerbation rates (per participant per year)

Studies	Results	
Nannini 2013 (TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 0,87 (0,80 to 0,94)	SS (Favours LABA + ICS)

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.5.2. Endpoint: amount of patients with one or more exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,87 (0,70 to 1,09)	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met minstens een matige tot ernstige exacerbatie afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met ICS.

Voor deze reeks studies was de odds ratio voor de studies die mometasone + formoterol versus mometasone onderzoeken statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.5.3. Endpoint: hospitalization due to COPD exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,93 (0,80 to 1,07)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.1.5.4. Endpoint: Mortality (all cause)

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,78 (0,64 to 0,94)	SS favours combination
Nannini 2013 Idem as above, without TORCH trial	not reported	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat de mortaliteit afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met ICS.



TORCH was de enige trial in Nannini 2013 waarbij mortaliteit het primaire eindpunt was en deze toonde een afname van mortaliteit (8.554 patiënten gerandomiseerd, 3.067 voor de vergelijking van de bibliografiegroep). Andere resultaten in Nannini 2013 toonden geen effect.

Een andere grote trial had mortaliteit als primair eindpunt, en werd gepubliceerd na deze meta-analyse (en werd elders gerapporteerd als deel van een meta-analyse van Rodrigo 2016). Deze trial was de SUMMIT (Vestbo 2016), die een andere combinatie van LABA en ICS gebruikte: fluticason en vilanterol. Het randomiseerde 16.590 patiënten met cardiovasculaire comorbiditeiten, waarvan er 8.256 werden geïncordeerd in de analyses van Rodrigo 2016. Deze toonde geen effect op mortaliteit, ook niet wanneer deze werden gepoold met andere resultaten. Deze twee grote trials, die het meeste gewicht geven aan de analyses, duurden 3 jaar. Omwille hiervan verminderde de bibliografiegroep de grading met 1 punt voor inconsistentie.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.1.5.5. Endpoint: Pneumonia

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT0358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1,08 (0,91 to 1,28)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren.

(*GRADE B tot C*)

8.1.2.2.1.5.6. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2.2. LABA + ICS versus LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Welsh 2013	N=2 (INSPIRE (Wedzicha 2008), SCO40034 (GSK))	12-104 weeks	LABA + ICS vs tiotropium (both RCTs studies fluticasone/salmeterol vs tiotropium)	COPD	High and unbalanced dropout in one RCT (INSPIRE)

Bibliography: Covelli 2016



Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die een LABA/ICS-combinatie vergeleken met tiotropium, bij volwassenen met een diagnose van COPD.

Twee RCT's met een duur van 12 tot 104 weken werden gevonden. Beide vergeleken fluticason + salmeterol met tiotropium.

Bij één van beide RCT's was de studie-uitval groot (>30%) en ongelijk tussen groepen (meer uitval in de tiotropium-groep). Dit kan tot bias leiden en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek fluticasone + vilanterol versus tiotropium bij COPD-patiënten met matige tot ernstige COPD en met een hoger cardiovasculair risico.

De duur van deze RCT was 12 weken.

Bij deze RCT was er een ongelijke studie-uitval tussen groepen met een hogere uitval in de tiotropiumgroep. Dit zou tot bias kunnen leiden, zelfs al bedroeg de uitval <20%.

8.1.2.2.1. Endpoint: Mortality

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE, SCO40034) n= 1.448	Peto OR: 0,55 (0,33 to 0,93)* * result from INSPIRE only, as SCO40034 recorded no events	SS Favours fluticasone+salmeterol

De resultaten van deze studies suggereren dat de mortaliteit afgenomen is met fluticason + salmeterol in vergelijking met tiotropium

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.2. Endpoint: FEV1

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	MD -0,02 L (-0,05 to 0,01)	NS
Covelli 2016 n=623	LSMD 0,005 L (95%CI -0,029 to 0,039)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)



8.1.2.2.3. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	MD -2,07 (-4,02 to -0,12)	SS Favours fluticasone+salmeterol
Covelli 2016 n=623	LSMD -1,38 (95%CI -3,38 to 0,62)	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score afgenomen is met fluticasone + salmeterol in vergelijking met tiotropium.

Voor deze reeks studies waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50).

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

Tabel 1. MCID: *minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)*

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD (Snoeck-Stroband 2015)

8.1.2.2.4. Endpoint: Exacerbations (number of patients experiencing one or more exacerbations over 2 years)

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	OR 1,13 (0,91 to 1,41)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.5. Endpoint: Exacerbations (mean number of exacerbations per patient per year)

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	Rate ratio 0,97 (0,84 to 1,12)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)



8.1.2.2.2.6. Endpoint: Hospital admissions

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	Peto OR: 1,32 (1,04 to 1,67)	SS Favours tiotropium
Welsh 2013 (SCO40034) n= 125	Peto OR: 0,53 (0,05 to 5,22)	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal ziekenhuisopnames toegenomen is met fluticason/salmeterol in vergelijking met tiotropium.

Voor deze reeks studies waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50).

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.2.7. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2.3. LABA + ICS versus LABA

8.1.2.2.3.1. Fluticason + salmeterol versus salmeterol

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012	N=9 (TORCH (Calverley 2007), SCO 100470 (GSK 2006), TRISTAN (Calverley 2003a), Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006)	8 weeks - 3 years	fluticasone + salmeterol versus salmeterol	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry.	• One RCT did not meet our inclusion criterium for duration (O'Donnell 2006) • 5 RCTs had unclear allocation concealment (SCO100470, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003) • 3 RCTs had an unclear randomization method (SCO100470, Mahler 2002, Hanania 2003) • 1 RCT had an unclear blinding method (Ferguson 2008) • 7 RCTs had high drop-out (>20%, often unbalanced) (TORCH, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003) • 6 RCTs reported selectively (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003)

Bibliography: Ohar 2014

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met een combinatie van fluticason en salmeterol vergeleek met salmeterol alleen, bij volwassen COPD-patiënten die gedurende de maand vóór inclusie geen exacerbaties gehad hadden.

Er werden 9 RCT's met een duur van 8 tot 156 weken (3 jaar) gevonden.



Eén van de 9 RCT's voldeed niet aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor duur. Bij 5 RCT's was de allocation concealment onduidelijk beschreven, bij 3 RCT's was de randomisatiemethode onduidelijk, bij 1 RCT was de blinderingsmethode onduidelijk. Bij 7 RCT's was er hoge studie-uitval, tussen 28% en 39%. Deze uitval was vaak ongelijk tussen groepen. Bij 6 RCT's werd selectief gerapporteerd. Deze methodologische opmerkingen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in hoge mate.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook een combinatie van fluticason en salmeterol versus salmeterol alleen bij 539 volwassen COPD-patiënten. In tegenstelling tot de RCT's in de systematische review, includeerde deze RCT specifiek patiënten die recent (<14 dagen geleden) een exacerbatie doormaakten die een ziekenhuisopname behoefde.

De duur van deze RCT was 26 weken.

Zoals bij de RCT's die geïnccludeerd waren in de systematische review, was er ook bij deze RCT een hoge studie-uitval (33% van alle gerandomiseerde deelnemers). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

8.1.2.2.3.1.1. Endpoint: Mortality

Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 6.868	OR 0,93 (95%CI 0,76 to 1,13)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

8.1.2.2.3.1.2. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 2.390	0,07 L (95%CI 0,05 to 0,10)	SS In favour of fluticasone+salmeterol
Ohar 2014 n=639	LSMD: 0,10 (95%CI 0,04 to 0,16)	SS in favour of fluticasone+salmeterol

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met fluticason + salmeterol in vergelijking met salmeterol alleen.

Voor deze reeks studies waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

**Tabel 1.** MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.2.3.1.3. Endpoint: SGRQ- total score

Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 7.441	-1,58 (95%CI -2,15 to -1,01)	SS In favour of fluticasone+ salmeterol

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ totale score afgenomen is met fluticasone + salmeterol in vergelijking met salmeterol alleen.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

8.1.2.2.3.1.4. Endpoint: TDI

Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003) n= 677	MD 0,61 (-0,47 to 1,68)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.3.1.5. Endpoint: Moderate/severe exacerbations (mean annualized rates)

Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Ratio: 0,82 (95%CI 0,64 to 1,06)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

8.1.2.2.3.1.6. Endpoint: Exacerbations (requiring oral steroids)

Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 5.397	Rate ratio: 0,71 (95%CI 0,62 to 0,81)	SS In favour of fluticasone + salmeterol



De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, afgenomen is met fluticason + salmeterol in vergelijking met salmeterol alleen.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.3.1.7. Endpoint: severe exacerbations (requiring hospitalisation)

Studies	Results	
Nannini 2012 (Kardos 2007, TORCH, Anzueto 2009) n= 4.879	Rate ratio: 0,79 (95%CI 0,55 to 1,13)	NS
Ohar 2014 n=639	Rate Ratio: 0,92 (95%CI 0,58 to 1,45)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.3.1.8. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.3.2. Budesonide + formoterol versus formoterol

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012	N=4 (Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008a)	6-12 months	Budesonide + formoterol vs formoterol	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry.	• 3 RCTs had unclear allocation concealment (Calverley 2003b, Rennard 2009, Tashkin 2008a) • 2 RCTs had unclear randomization method (Calverley 2003, Rennard 2009) • 3 RCTs had high dropout (>20%) (Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003) • All RCTs had unclear or high risk of selective reporting

Bibliography: Fukuchi 2013, Sharafkhaneh 2012

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die een behandeling met budesonide en formoterol vergeleek met formoterol alleen, bij volwassen COPD-patiënten die geen exacerbatie hadden doorgemaakt gedurende de maand voor inclusie.

Er werden 4 RCT's gevonden met een duur van 6 tot 12 weken.

Bij 3 RCT's was de allocation concealment onduidelijk, bij 2 RCT's was er een onduidelijke randomisatiemethode en bij 3 RCT's was er een hoge studie-uitval (>20%). Bij alle RCT's was er een



onduidelijk of hoog risico van selectief rapporteren. Deze methodologische opmerkingen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

Twee bijkomende RCT's, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook een combinatie van budesonide en formoterol versus formoterol alleen bij COPD-patiënten.

Eén RCT duurde 12 weken, de andere 12 maanden.

Er was onduidelijk rapporteren van de allocation concealment en randomisatiemethode bij één RCT. De studie-uitval in de langere RCT was hoog. Beide RCT's rapporteerden selectief.

8.1.2.3.2.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Nannini 2012 (Tashkin 2008a, Rennard 2009) n= 1.203	MD 0,05 L (95%CI 0,00 to 0,009)	NS
Fukuchi 2013 n=1.293	ratio 1,032 (95%CI 1,013 to 1,052)	SS in favour of formoterol/budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide/formoterol 320/9: 0,07 L Budesonide/formoterol 160/9: 0,07 L Formoterol: 0,04 L P<0,05	SS in favour of Budesonide/formoterol

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met budesonide + formoterol in vergelijking met formoterol alleen.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

Tabel 1. MCID: *minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)*

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.3.2.2. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
Nannini 2012 (Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008a) n= 3.442	-2,69 (95%CI -3,82 to -1,55)	SS In favour of budesonide + formoterol
Fukuchi 2013 n=1.293	-1,60 (95%CI -3,08 to -0,11)	SS in favour of formoterol/budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide/formoterol 320/9: -7,2 Budesonide/formoterol 160/9: -5,5 Formoterol: -5,9	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ afgenomen is met budesonide + formoterol in vergelijking met formoterol alleen.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.



De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.3.2.3. Endpoint: Exacerbations (number of exacerbations)

Studies	Results	
Fukuchi 2013 n=1.293	Formoterol+budesonide: 93 formoterol: 151 p=0,0006	SS in favour of formoterol+budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide+formoterol 320/9 vs formoterol Ratio 0,654 (95%CI 0,535 to 0,798)	SS and p<0,001 In favour of budesonide+formoterol 320/9
	Budesonide+formoterol 160/9 vs formoterol Ratio 0,741 (95%CI 0,610 to 0,899)	SS and p=0,002 In favour of budesonide+formoterol 160/9

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met budesonide + formoterol in vergelijking met formoterol alleen.

Voor deze reeks studies waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.3.2.4. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2.3.3. Alle combinaties LABA + ICS versus LABA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012	N=13 (Anzueto 2009, Calverley 2003b, Ferguson 2008, Hanania 2003, Kardos 2007, Mahler 2002, O'Donnell 2006, Rennard 2009, SCO 100470 (GSK 2006), Szafranski 2003, Tashkin 2008a, TORCH (Calverley 2007), TRISTAN (Calverley 2003a))	8 weeks – 3 years	LABA + ICS vs LABA	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry	• One RCT did not meet our inclusion criterium for duration (O'Donnell 2006) • 8 RCTs had unclear allocation concealment (SCO100470, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, Rennard 2009, Tashkin 2008a)) • 5 RCTs had an unclear randomization method (SCO100470, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, Rennard 2009) • 1 RCT had an unclear blinding method (Ferguson 2008) • 10 RCTs had high drop-out (>20%, often unbalanced) (TORCH, TRISTAN, Kardos)



					2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003) • 10 RCTs had unclear or high risk of selective reporting (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008a)
--	--	--	--	--	---

Bibliography: Rossi 2014, Wedzicha 2014, Ohar 2014, Fukuchi 2013, Sharafkhaneh 2012

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met een combinatie van LABA en ICS vergeleek met LABA alleen, bij volwassen COPD-patiënten die geen exacerbatie hadden doorgemaakt gedurende de maand voor inclusie.

Er werden 13 RCT's met een duur van 8 weken tot 3 jaar gevonden.

Alle RCT's vergeleken ofwel fluticason en salmeterol met salmeterol alleen, of budesonide en formoterol met formoterol alleen.

Eén RCT voldeed niet aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor studieduur. Bij 8 RCT's was er onduidelijke allocation concealment, bij 5 RCT's was er een onduidelijke randomisatiemethode, en bij 1 RCT was de blinderingsmethode onduidelijk. Bij 10 RCT's was er een hoge studie-uitval (>20%, vaak ongelijk tussen groepen), en bij 10 RCT's was er een onduidelijk of hoog risico van selectief rapporteren. Deze problemen beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in sterke mate.

Vijf bijkomende RCT's, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleken ook een combinatie van een LABA en ICS versus LABA alleen bij COPD-patiënten.

De duur van deze RCT's varieerden tussen 12 tot 52 weken.

Twee RCT's vergeleken budesonide en formoterol met formoterol alleen, één vergeleek fluticason en salmeterol met salmeterol. Eén RCT vergeleek beclometason en formoterol met formoterol alleen. Eén RCT vergeleek fluticason en salmeterol met indacaterol alleen.

Er was onduidelijk rapporteren van allocation concealment en randomisatiemethode in twee RCT's. Bij twee RCT's was er een hoge studie-uitval (>20%). Drie RCT's rapporteerden selectief. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

8.1.2.2.3.3.1. Endpoint: Mortality

Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Rennard 2009) n= 10.681	OR: 0,92 (95%CI 0,76 to 1,11)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.



De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.2.3.3.2. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1.199 endpoint at 12 weeks	Adjusted MD: 0,069 L (95%CI 0,043 to 0,095)	SS In favour of LABA+ICS
Rossi 2014 n=581	LSMD -0,008 (95%CI -0,045 to 0,028)	NS
Ohar 2014 n=639	LSMD: 0,10 (95%CI 0,04 to 0,16)	SS in favour of LABA+ICS
Fukuchi 2013 n=1293	ratio 1,032 (95%CI 1,013 to 1,052)	SS in favour of LABA+ICS
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide+formoterol 320/9: 0,07 L Budesonide+formoterol 160/9: 0,07 L Formoterol: 0,04 L P< 0,05	SS in favour of LABA+ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met LABA + ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

Tabel 1. MCID: *minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)*

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.2.3.3.3. Endpoint: SGRQ total score

Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1.199	Adjusted MD: -2,78 (95%CI -4,51 to -1,05)	SS In favour of LABA+ICS
Rossi 2014 n=581	Difference -0,40 (95%CI -2,5 to 1,6)	NS
Fukuchi 2013 n=1.293	-1,60 (95%CI -3,08 to -0,11)	SS in favour of LABA+ICS
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide+formoterol 320/9: -7,2 Budesonide+formoterol 160/9: -5,5 Formoterol: -5,9	NS

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze reeks studies waren sommige resultaten statistisch significant, en andere niet (50/50)

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

**8.1.2.2.3.3.4. Endpoint: TDI total score**

Studies	Results	
Rossi 2014 n=581	Difference -0,12 (95%CI -0,71 to 0,48)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

8.1.2.2.3.3.5. Endpoint: Hospitalisations

Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, Kardos 2007, Anzueto 2009) n= 4.879	Rate ratio: 0,79 (95%CI 0,55 to 1,13)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.3.3.6. Endpoint: Number of patients with an exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 3.357	OR: 0,83 (95%CI 0,70 to 0,98)	SS In favour of LABA + ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal patiënten met een exacerbatie afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.3.3.7. Endpoint: Exacerbations rates

Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Szafranski 2003, Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Rennard 2009) n= 9.921	Rate ratio: 0,77 (95%CI 0,66 to 0,89)	SS In favour of LABA+ICS
Wedzicha 2014 n=1.199	Adjusted rate ratio: 0,719 (95%CI 0,619 to 0,837)	SS In favour of LABA+ICS
Rossi 2014 n=581	Rate ratio: 0,86 (95%CI 0,62 to 1,20)	NS
Ohar 2014 n=639	Ratio: 0,82 (95%CI 0,64 to 1,06)	NS
Fukuchi 2013 n=1.293	Formoterol+budesonide: 93 formoterol: 151 p=0,0006	SS in favour of LABA+ICS



Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide+formoterol 320/9 vs formoterol Ratio 0,654 (95%CI 0,535 to 0,798)	SS In favour of LABA+ICS
	Budesonide+formoterol 160/9 vs formoterol Ratio 0,741 (95%CI 0,610 to 0,899)	SS In favour of LABA+ICS

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties afgenomen is met LABA + ICS in vergelijking met LABA alleen.

Voor deze reeks studies waren de meeste resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.2.3.3.8. Endpoint: Severe exacerbations

Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Rate Ratio: 0,92 (95%CI 0,58 to 1,45)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.3.3.9. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.2.4. LABA + ICS versus andere LABA + ICS

8.1.2.2.4.1. Beclometason + formoterol versus fluticason + salmeterol

Bibliography: Singh 2014b

Deze dubbelblinde RCT vergeleek een combinatie van beclometason en formoterol met fluticason en salmeterol bij 419 patiënten met COPD (FEV1 <60% van de voorspelde waarde).

De duur van deze RCT was 12 weken.

Deze RCT rapporteerde niet alle resultaten volledig. Er was een hoger percentage studie-uitval in de fluticason+salmeterolgroep in vergelijking met de beclometason+formoterolgroep. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

8.1.2.2.4.1.1. Endpoint: trough FEV1

Studies	Results	
Singh 2014b	Beclomethasone+formoterol: 0,08 L Fluticasone+salmeterol: 0,06 L	NS
	Between-group p value 0,58	

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.



De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.2.4.1.2. Endpoint: TDI score

Studies	Results	
Singh 2014b	MD 0,17 (-0,39 to 0,72)	Beclomethasone+formoterol is equivalent to fluticasone+salmeterol

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.4.1.3. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
Singh 2014b	Beclomethasone+formoterol: -5,92 Fluticasone+salmeterol: -3,80 Between-group p value 0,08	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.2.4.1.4. Endpoint: 6MWT

Studies	Results	
Singh 2014b	Beclomethasone+formoterol: 31,62 Fluticasone+salmeterol: 22,23 Between-group p value 0,33	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.2.4.2. Fluticason + vilanterol versus fluticason + salmeterol

Bibliography: Agusti 2014, Dransfield 2014

Er werden twee dubbelblinde RCT's gevonden die een combinatie van fluticason en vilanterol vergeleken met fluticason en salmeterol bij COPD-patiënten met een FEV1 <70% van de voorspelde waarde.

De duur van beide RCT's was 12 weken.

Er waren geen methodologische bemerkingen bij 1 RCT. Er waren aanwijzingen van selectief rapporteren in de andere RCT.

**8.1.2.2.4.2.1. Endpoint: trough FEV1**

Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LSMD 23 mL (95%CI -20 to 66)	NS
Dransfield 2014 n= 828	LSMD 30 mL (95%CI-5 to 65)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze reeks studies waren geen van de resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.2.4.2.2. Endpoint: : SGRQ total score

Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LSMD -1,3 (95%CI -3,5 to 0,8)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.2.4.2.3. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.3. Triple-therapie: LABA + LAMA + ICS**8.1.2.3.1. Triple-therapie versus LABA**

Voor deze vergelijking vond de bibliografiegroep geen systematische reviews of RCT's die voldeden aan onze inclusiecriteria.

8.1.2.3.2. Triple-therapie versus LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rojas-Reyes 2016	N=6 (Aaron 2007, Hanania 2011b, Hoshino 2011, Jung 2012, Aaron 2007, Welte 2009)	12-52 weeks	ICS +LABA + tiotropium versus tiotropium alone	COPD patients	• 2 RCTs did not meet our inclusion criteria (sample size) (Cazzola 2007, Hoshino 2011) • 1 RCT with unclear allocation concealment (Hanania 2011b) • 1 RCT with unclear blinding • 1 RCT with unbalanced dropout (Aaron 2007) • 1 RCT with high dropout rate (Hanania 2011b)

**Bibliography: Lee 2016**

Een systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die behandeling met ICS + LABA + tiotropium vergeleek met tiotropium alleen, bij COPD-patiënten.

6 RCT's met een duur van 12 tot 52 weken werden gevonden.

Twee van deze RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria omwille van een kleine studiepopulatie. Bij één RCT was er een onduidelijke allocation concealment. Bij één RCT was er onduidelijke blinding. Bij één RCT was de studie-uitval ongelijk tussen groepen, en één RCT had een hoge studie-uitval. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een bijkomende RCT, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleek ook tiotropium + LABA + ICS versus tiotropium alleen bij COPD-patiënten.

De duur van deze RCT was 12 weken.

Bij deze RCT was er onduidelijke rapportering van de allocation concealment en de randomisatie. Er werd niet geblindeerd. De resultaten werden onvolledig gerapporteerd. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in ernstige mate.

8.1.2.3.2.1. Endpoint: Mortality

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	OR: 1,80(95%CI 0,55 to 5,91)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

8.1.2.3.2.2. Endpoint: Trough FEV1 (at 3-6 months)

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Cazzola 2007, Jung 2012, Welte 2009, Aaron 2007) n= 1.678	MD: 0,06 L (95%CI 0,04 to 0,08)	SS In favour of triple treatment
Lee 2016 n= 577	Treatment difference: 4,4% difference (1,9 to 6,9) (absolute difference: 0,04 L)	SS In favour of triple treatment

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze reeks studies waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

**Tabel 1.** MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.3.2.3. Endpoint: Trough FEV1 (at 12 months)

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Aaron 2007) n= 449	MD: 0,06 L(95%CI 0,00 to 0,12)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE B)

8.1.2.3.2.4. Endpoint: SGRQ-C total score

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Hoshino 2011, Jung 2012, Aaron 2007, Welte 2009) n= 1.618	MD: -3,46 (95%CI -5,05 to -1,87)	SS In favour of triple treatment
Lee 2016 n= 577	LSMD -5,20 (-8,03 to -2,38)	SS In favour of triple treatment

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-totale score afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze reeks studies waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE B)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

8.1.2.3.2.5. Endpoint: Proportion of patients with at least one COPD exacerbation

Studies	Results	
Lee 2016 n= 577	HR: 0,61 (0,41 to 0,92)	SS In favour of triple therapy

De resultaten van deze studies suggereren dat de proportie patiënten met minstens één COPD-exacerbatie afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze studie was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)



8.1.2.3.2.6. Endpoint: Number of exacerbations at 3 months

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Welte 2009) n= 660	OR: 0,36 (95%CI 0,22 to 0,60)	SS In favour of triple treatment

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties op 3 maanden afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

8.1.2.3.2.7. Endpoint: Number of exacerbations at 6 months

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Jung 2012) n= 455	OR: 0,83 (95%CI 0,52 to 1,34)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE A*)

8.1.2.3.2.8. Endpoint: Number of exacerbations at 12 months

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016(Aaron 2007) n= 301	OR: 0,89 (95%CI 0,56 to 1,41)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

8.1.2.3.2.9. Endpoint: Hospital admission

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	OR: 0,60(95%CI 0,40 to 0,92)	SS In favour of triple treatment

De resultaten van deze studies suggereren dat ziekenhuisopnames afgenomen is met triple therapie in vergelijking met LAMA alleen.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)



8.1.2.3.2.10. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.3.3. Triple-therapie versus LABA + LAMA

Een systematische review (Tan 2016) zocht naar RCT's die een LABA/LAMA-combinatie-inhalator plus ICS vergeleken met de LABA/LAMA-combinatie-inhalator zonder ICS, en vond geen RCT's die voldeden aan hun inclusiecriteria.

De RCT's die LAMA + LABA + ICS vergeleken met LABA + LAMA die werden geëxcludeerd uit deze review omdat er geen LAMA/LABA-combinatie-inhalator werd gebruikt, werden verder door de bibliografiegroep geëvalueerd, maar deze voldeden niet aan de inclusiecriteria omwille van een te kleine studiepopulatie.

8.1.2.3.4. Triple-therapie versus LABA + ICS

Bibliography: Frith 2015 GLISTEN, Siler 2015a NCT01957163, Siler 2015b NCT02119286, Siler 2016a NCT01772134, Siler 2016b NCT01772147, Singh 2016a TRILOGY

Een systematische review en meta-analyse (Rojas-Reyes 2016) zocht naar RCT's die behandeling met LABA + ICS + tiotropium vergeleek met tiotropium + ICS.

Voor de vergelijking LABA + ICS + tiotropium versus tiotropium + ICS werd maar één RCT gevonden. De bibliografiegroep heeft deze niet gerapporteerd omdat niet werd voldaan aan de inclusiecriteria (n=30 per studie-arm).

Zes bijkomende RCT's, gepubliceerd na de laatste zoekdatum van de hierboven beschreven systematische review, vergeleken ook triple therapie met behandeling met LABA + ICS.

De gemiddelde leeftijd en het percentage vrouwen was vergelijkbaar in de studies. Deelnemers met matige tot zeer ernstige COPD (in twee studies) werden geïnccludeerd.

5 RCT's duurden 12 weken terwijl één RCT 52 weken duurde.

In 5 RCT's was het gebruikte ICS fluticason, in één RCT beclometason.

In 3 RCT's was het gebruikte LABA salmeterol, in twee RCT's vilanterol en in één RCT formoterol.

In 2 RCT's was het gebruikte LAMA glycopyrronium, in vier RCT's was het umeclidinium.

Bij drie RCT's was er een onduidelijke rapportering van allocation concealment. Bij één RCT was er een onduidelijk rapporteren van randomisatie en blinderingsmethode. De studie-uitval was groot of ongelijk tussen groepen bij drie RCT's. Er was selectief rapporteren van resultaten in vier studies. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in hoge mate.

8.1.2.3.4.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Frith 2015 n=773	LSMTD 101 mL	SS in favour of triple therapy
Siler 2015a n=619	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: 0,124 (95%CI 0,093 to 0,154)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,128 (95%CI 0,098 to 0,159)	SS In favour of triple therapy



Siler 2015b n=620	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: 0,122 (95%CI 0,091 to 0,152)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,111 (95%CI 0,081 to 0,141)	SS In favour of triple therapy
Siler 2016a n= 617	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo LSMD: 0,147 (95%CI 0,107 to 0,187)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,138 (95%CI 0,098 to 0,178)	SS In favour of triple therapy
Siler 2016b n=608	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo LSMD: 0,127 (95%CI 0,089 to 0,164)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,148 (95%CI 0,111 to 0,185)	SS In favour of triple therapy
Singh 2016a n=1.368	Adjusted Mean diff. 0,063 (95%CI 0,032 to 0,094)	SS In favour of triple therapy

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 toegenomen is met triple therapie in vergelijking met LABA + ICS.

Voor deze reeks studies waren alle resultaten statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.3.4.2. Endpoint: SGRQ-total score

Studies	Results	
Frith 2015 n=773	LSM TD -2,15 (95%CI -3,972 to -0,336)	SS In favour of triple therapy
Siler 2015a n=619	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: -0,82 (95%CI -2,76 to 1,12)	NS
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,46 (95%CI -1,49 to 2,41)	NS
Siler 2015b n=620	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: -2,16 (95%CI -3,83 to -0,49)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: -1,63 (95%CI -3,29 to 0,02)	NS
Siler 2016a n= 617	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo LSMD: -1,32 (95%CI -3,27 to 0,64)	NS
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: -0,51 (95%CI -2,47 to 1,44)	NS
Siler 2016b	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo	NS



n=608	LSMD: -1,99 (95%CI -4,14 to 0,16) Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: -3,04 (95%CI -5,19 to -0,89)	SS In favour of triple therapy
Singh 2016a n=1.368	Mean diff -1,69 (95%CI -3,20 to -0,17)	SS In favour of triple therapy

De bibliografiegroep kan geen uitspraak doen over de richting van het effect van triple therapie versus LABA + ICS op de totale SGRQ-score.

Voor deze reeks studies waren de meesten resultaten niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.3.4.3. Endpoint: Exacerbations (number of patients with moderate or severe exacerbations)

Studies	Results	
Frith 2015 n=773	NR	NS
Siler 2016a n= 617	Umeclidinium 62,5 mcg: 9/204 Umeclidinium 125 mcg: 7/205 Placebo: 13/205	NT
Siler 2016b n=608	Umeclidinium 62,5 mcg: 10/203 Umeclidinium 125 mcg: 8/202 Placebo: 20/201	NT
Singh 2016a n=1.368	triple: 31% Beclomethason+formoterol: 35%	NT

De bibliografiegroep kan geen uitspraak doen over de richting van het effect van triple therapie versus LABA + ICS op het aantal patiënten met matige of ernstige exacerbaties.

De meeste studies hebben geen statistische test uitgevoerd.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.3.4.4. Endpoint: Exacerbations (number of moderate or severe exacerbations)

Studies	Results	
Siler 2015a n=619	Umeclidinium 62,5 mcg: 6/206 Umeclidinium 125 mcg: 14/206 Placebo: 7/206	NT
Siler 2015b n=620	Umeclidinium 62,5 mcg: 6/206 Umeclidinium 125 mcg: 4/206 Placebo: 17/206	NT
Singh 2016a n=1.368	Rate ratio 0,77 (95%CI 0,65 to 0,92)	SS In favour of triple therapy

De bibliografiegroep kan geen uitspraak doen over de richting van het effect van triple therapie versus LABA + ICS op het aantal matige of ernstige exacerbaties.

De meeste studies hebben geen statistische test uitgevoerd.

De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)



8.1.2.3.4.5. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.3.5. Triple-therapie versus andere triple-therapie

Bibliography: Frith 2015 GLISTEN

Een blinde parallelgroep-RCT vergeleek triple therapie met glycopyrronium 50 mcg 1x/dag + salmeterol+fluticason 50/500 mcg 2x/dag met triple therapie met tiotropium 18 mcg 1x/dag + salmeterol+fluticason 50/500 mcg 2x/dag bij 773 patiënten met matige tot ernstige COPD.

De duur van deze RCT was 12 weken.

Bij deze RCT was er onduidelijk rapporteren van randomisatie en allocation concealment. Het was niet duidelijk of de onderzoekers die de eindpunten beoordeelden geblindeerd waren. Het rapporteren van de resultaten was onvolledig. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten in hoge mate.

8.1.2.3.5.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Frith 2015	LSMTD -7 mL (97,16%CI -45 to 31 mL)	Glycopyrronium non-inferior to tiotropium

De resultaten van deze studies suggereren dat triple therapie met glycopyrronium + salmeterol + fluticason non-inferior is aan triple therapie met tiotropium + salmeterol + fluticason voor dal-FEV1.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

8.1.2.3.5.2. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
Frith 2015	TD -1,1 (-0,719 to 2,911)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

8.1.2.3.5.3. Endpoint: Number of patients experiencing a moderate or severe COPD exacerbation

Studies	Results	
Frith 2015	Glycopyrronium: 29/257 Tiotropium: 24/258	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.



De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.3.5.4. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.2.4. Afbouw van corticosteroïden als interventie

Bibliography: Magnussen 2014 (WISDOM)

Een dubbelblinde parallelgroep-RCT vergeleek het afbouwen van ICS in drie stappen gedurende een periode van 12 week met doorgezette triple therapie, nadat alle patiënten tijdens een run-in van 6 week triple therapie gekregen hadden.

De duur van deze RCT was 52 weken.

Bij deze RCT werd de randomisatie onduidelijk gerapporteerd. Het rapporteren van de resultaten was onvolledig. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een bijkomende **observationale** follow-up (Kunz 2015) van 5 jaar van de deelnemers van de GLUCOLD1-studie (Lapperre 2009), evalueerde FEV1 en Quality of Life bij patiënten die vroeger gerandomiseerd waren geweest naar een behandeling van 6 of 30 maanden met fluticasone, een behandeling van 30 maanden met fluticasone en salmeterol, of naar placebo.

Patiënten die gealloceerd waren naar ICS gedurende het interventionele deel van de studie, hadden een significant versnelde jaarlijkse afname van de FEV1 indien zij ICS stopten gedurende de observationale opvolging (= ICS-gebruik gedurende 0-50% van de tijd), in vergelijking met het interventionele deel van de studie.

Dit is een observationale studie met een zeer kleine studiepopulatie (79 patiënten startten en 58 patiënten vervolledigden de studie). Omwille van deze redenen heeft de bibliografiegroep zeer weinig vertrouwen dat de resultaten het werkelijke effect reflecteren.

8.1.2.4.1. Endpoint: Trough FEV1

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	Adjusted MD 43 mL	SS in favour of triple therapy

De resultaten van deze studies suggereren dat de dal-FEV1 afgenomen is met het afbouwen van ICS in vergelijking met het doorzetten van triple therapie.

Voor deze studie was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

**Tabel 1.** MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.4.2. Endpoint: SGRQ

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	triple: -0.07 ICS withdrawal: 1,15 p=0,047	SS in favour of triple therapy

De resultaten van deze studies suggereren dat de SGRQ-score toegenomen is met het afbouwen van ICS in vergelijking met het doorzetten van triple therapie.

Voor deze studie was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep refereert naar tabel 1 voor de klinische significantie van de gerapporteerde resultaten.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

Tabel 1. MCID: minimal clinically important difference (minimaal klinisch belangrijk verschil)

Eindpunt	MCID	Interpretatie	Referentie
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

8.1.2.4.3. Endpoint: Dyspnea (mMRC)

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	triple: 0,035 ICS withdrawal: -0,028 p=0,06	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze studie was het resultaat niet statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE C)

8.1.2.4.4. Endpoint: Time to first moderate or severe COPD exacerbation

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	HR: 1,06 (95%CI 0,94 to 1,19)	non-inferiority of ICS withdrawal compared to continued triple therapy

De resultaten van deze studies suggereren dat het afbouwen van ICS non-inferieur is aan doorgezette triple therapie voor de tijd tot de eerste matige of ernstige COPD-exacerbatie.

De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (GRADE B)



8.1.2.4.5. Ongewenste effecten

Zie hoofdstuk 8.1.3.

8.1.3. Wat zegt de literatuurstudie over 'Ongewenste effecten' van inhalatietherapie?

8.1.3.1 Ongewenste effecten uit RCT's

8.1.3.1.1. LABA + LAMA versus LABA

De meta-analyse van Farne 2015 vond **geen statistisch significant verschil** van **ernstige ongewenste effecten** tussen een LABA/LAMA-combinatie en LABA (OR: 0,94 (95% BI: 0,77 tot 1,14)). Andere studies rapporteerde ook geen verschil in ernstige ongewenste effecten.

Mortaliteit en **exacerbaties** werden gerapporteerd als eindpunten in de conclusie, aangezien Farne 2015 een statistische analyse uitvoerde. Veel studies rapporteerde deze events numeriek maar testten ze niet statistisch. Er werden geen verschillen gezien.

Voorkamerfibrillatie werd zelden op deze manier gerapporteerd. In sommige studies kreeg een subset van patiënten een 12-lead/24-uurs-Holtermonitoring. Celli 2014 deed dit en rapporteerde geen verschillen.

Pneumonie werd opnieuw het vaakst gerapporteerd als ongewenst effect, en enkel numeriek. Eén studie, Donohue 2016, vermeldde dat de frequentie van pneumonie groter was bij patiënten die aclidinium en formoterol namen versus formoterol, maar de helft van de patiënten kreeg ook ICS. Het grote percentage patiënten die ICS nam is een probleem bij het evalueren van het risico van pneumonie voor deze vergelijking.

8.1.3.1.2. LABA + LAMA versus LAMA

De meta-analyse van Farne 2015 **vond geen statistisch verschil van ernstige ongewenste effecten** tussen een LABA/LAMA-combinatie en een LAMA (OR: 1,07 (95% BI: 0,54 tot 2,13)). Andere studies rapporteerden ook geen verschil van ernstige ongewenste effecten.

Mortaliteit en **exacerbaties** werden gerapporteerd als eindpunten in de conclusie, aangezien Farne 2015 een statistische test had uitgevoerd.

Sommige studies rapporteerden cijfers voor **mortaliteit**. Ze zijn altijd laag. Donohue 2013 lijst 9 fatale ongewenste effecten op, Mahler 2012 rapporteerde 2 doden in studie 1, en 3 in studie 2, allen niet gerelateerd aan de studiebehandeling.

Twee studies rapporteerden **exacerbaties** numeriek, als ongewenste effecten. Mahler 2012 rapporteerde 1,1% en 1,6% voor de indacaterol/tiotropium-groepen (twin trials) en 2,1% en 1,6% voor de tiotropium-groepen. Mahler 2015 rapporteerde "**verslechtering van COPD**", maar hier zag de bibliografiegroep een numeriek verschil: 15,2% van de patiënten in de indacaterol/glycopyrronium-groep versus 17,4%. Echter, aangezien geen statistische test werd uitgevoerd, weet de bibliografiegroep niet of dit verschil statistisch significant is.



Voorkamerfibrillatie werd niet gerapporteerd. Sommige studies vermelden “ongewenste cardiovasculaire effecten” (Mahler 2015) of “cardiale aritmie” (Maleki-Yazdi 2014), zonder verschil tussen groepen.

Pneumonie werd niet vermeld.

8.1.3.1.3. LABA + LAMA versus LABA + ICS

Twee studies rapporteerden **cardiale aritmie** (Donohue 2015 en Singh 2015), maar enkel numeriek. Er waren erg weinig gevallen (2 of 3 ten meeste in elke groep) en er was geen verschil tussen groepen. Eén studie rapporteerde **voorkamerfibrillatie** (Vogelmeier 2013), met maar 1 geval in de indacaterol+glycopyrronium-groep en geen in de andere.

Alle zes geïnccludeerde studies rapporteerden **pneumonie**, maar enkel numeriek; geen enkele studie rapporteerde een statistische test. Meestal is het cijfer hoger in de ICS-groep, maar de bibliografiegroep weet niet of dit statistisch significant is. Er waren meestal maar enkele gevallen, met uitzondering van Wedzicha 2016 (53 pneumonieën in de indacaterol+glycopyrronium-groep, 80 in de fluticason+salmeterol-groep).

Twee studies rapporteerden **exacerbaties** als ongewenste effecten: Vogelmeier 2016 testte dit statistisch: het verschil was niet significant.

Ten slotte rapporteerde Zhong 2015 **ziekenhuisopnames**. Het aantal is hoger voor salmeterol+fluticason (51), in vergelijking met de indacaterol+glycopyrronium-groep (24), maar opnieuw weet de bibliografiegroep niet of dit verschil statistisch significant is.

8.1.3.1.4. LABA+ LAMA versus andere LABA + LAMA

Indacaterol + glycopyrronium versus tiotropium + formoterol

Eén RCT (Buhl 2015) vond een statistisch significante vermindering van pneumonie met indacaterol + glycopyrronium, in vergelijking met formoterol + tiotropium.

Er waren geen statistisch significante verschillen van patiënten met ernstige ongewenste effecten of van mortaliteit tussen de groepen voor deze vergelijking.

Umeclidinium + vilanterol versus tiotropium + indacaterol

Eén RCT (Kalberg 2016) vond vergelijkbare aantallen niet-fatale ernstige ongewenste effecten en fatale ongewenste effecten voor umeclidinium + vilanterol versus tiotropium + indacaterol, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

8.1.3.1.5. LABA + ICS versus ICS

Fluticason + salmeterol versus fluticason

Een meta-analyse van 7 RCT's (Nannini 2013) vond een statistisch significant verschil van mortaliteit tussen fluticason + salmeterol versus fluticason, in het voordeel van de combinatie. Het vond geen statistisch significant verschil van pneumonie, exacerbaties of ziekenhuisopnames omwille van exacerbaties.

Fluticason + vilanterol versus fluticason

Een meta-analyse van 6 RCT's (Rodrigo 2016) vond geen statistisch significant verschil van mortaliteit en pneumonie tussen fluticason en vilanterol versus fluticason.



Budesonide + formoterol versus budesonide

Een meta-analyse van 4 RCT's (Nannini 2013) vond geen statistisch significant verschil van ziekenhuisopname omwille van COPD exacerbaties, van mortaliteit of pneumonie.

Mometasone + formoterol versus mometasone

Een meta-analyse van 2 RCT's (Nannini 2013) vond geen statistisch significant verschil van ziekenhuisopname omwille van COPD-exacerbaties, van mortaliteit of pneumonie.

LABA + ICS versus ICS (alle vergelijkingen)

Een meta-analyse van 12 RCT's (Nannini 2013) vond een statistisch significant verschil van mortaliteit tussen LABA + ICS versus ICS, in het voordeel van de combinatie. Er was geen verschil voor pneumonie of ziekenhuisopname omwille van COPD-exacerbaties.

8.1.3.1.6. LABA + ICS versus LAMA

Fluticason + salmeterol versus tiotropium

Eén RCT (INSPIRE (Wedzicha 2008)) vond een statistisch significante toename van ernstige ongewenste effecten met LABA + ICS versus tiotropium, terwijl een andere RCT SCO40034 geen verschil vond.

Eén RCT (INSPIRE (Wedzicha 2008)) vond een statistisch significante toename van pneumonie met LABA + ICS versus tiotropium.

8.1.3.1.7. LABA + ICS versus LABA

Een meta-analyse van 12 RCT's (Nannini 2012) vond een statistisch significante toename van pneumonie met LABA + ICS versus LABA alleen.

Fluticason + salmeterol versus salmeterol

Een meta-analyse van 9 RCT's (Nannini 2012) vond een statistisch significante toename van pneumonie met fluticason + salmeterol versus salmeterol alleen.

Budesonide + formoterol versus formoterol

Een meta-analyse van 4 RCT's (Nannini 2012) vond geen verschil van ernstige ongewenste effecten tussen budesonide + formoterol versus formoterol alleen.

8.1.3.1.8. LABA + ICS versus andere LABA + ICS

Fluticason + vilanterol versus fluticason + salmeterol

Eén RCT (Agusti 2014) evalueerde ernstige ongewenste effecten, voorkamerfibrillatie en pneumonie bij fluticason + vilanterol versus fluticason + salmeterol. De aantallen van deze eindpunten waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

8.1.3.1.9. Triple-therapie versus LAMA

Een meta-analyse van 4 RCT's (Rojas-Reyes 2016) vond geen verschil van ernstige ongewenste effecten met triple therapie versus tiotropium alleen.

Een meta-analyse van 4 RCT's (Rojas-Reyes 2016) vond geen verschil van pneumonie met triple therapie versus tiotropium alleen.



8.1.3.1.10. Triple-therapie versus LABA + ICS

Pneumonie werd geëvalueerd in 6 RCT's (Singh 2016, Siler 2016a, Siler 2016b, Siler 2015a, Siler 2015b, Frith 2015) die triple therapie vergeleken met LABA + ICS. Aantallen waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

Voorkamerfibrillatie/aritmie werd geëvalueerd in 4 RCT's (Frith 2015, Siler 2015a, Siler 2015b, Singh 2016) die triple therapie vergeleken met LABA + ICS. Aantallen waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

Fatale ongewenste effecten werden geëvalueerd in 5 RCT's (Siler 2015a, Siler 2015b, Siler 2016a, Siler 2016b, Singh 2016) die triple therapie vergeleken met LABA + ICS. Aantallen waren vergelijkbaar tussen groepen, maar er werd geen statistische test uitgevoerd.

8.1.3.1.11. Triple-therapie versus andere triple-therapie

In één RCT (Frith 2015), waar triple therapie met glycopyrronium + salmeterol + fluticason werd vergeleken met tiotropium + salmeterol + fluticason, werden vergelijkbare aantallen van voorkamerfibrillatie en pneumonie gezien. Er werd geen statistische test uitgevoerd voor deze resultaten.

8.1.3.2. Ernstige ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies

Dit hoofdstuk is gebaseerd op informatie van RCT's en observationele (cohort-) studies. Omwille van tijdsgebrek kond de bibliografiegroep geen systematische search uitvoeren.

Voor deze vraag heeft de bibliografiegroep:

- De laatste vijf jaar (vanaf 2011) van de Folia Pharmacotherapeutica doorzocht voor relevante informatie over ernstige ongewenste effecten van de geneesmiddelen die in dit literatuuronderzoek worden beoordeeld.
- Gezocht naar grote observationele studies (die gezondheidszorg-databases gebruikten) uitgevoerd door Suissa S. en collega's over pneumonie bij ICS-gebruik en cardiovasculaire ongewenste effecten bij inhalatiebronchodilatoren, op aanraden van het Organiserend Comité.

De bibliografiegroep voerde geen GRADE-evaluatie uit van de eindpunten, aangezien het onduidelijk is of onze selectie alle relevante evidentie omvat.

8.1.3.2.1. ICS en pneumonie

De huidige evidentie (EMA 2016) 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 dosisafhankelijk is, en over of er een invloed is van de gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen (bijv. LABA) op het risico van pneumonie.

Een bijkomende grote cohortstudie (Suissa 2015) vond een vermindering van het verhoogde risico van ernstige pneumonie, die geassocieerd was met het afbouwen van ICS bij COPD-patiënten. Het is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat.



8.1.3.2.2. Cardiovasculaire events en inhalatiebronchodilatoren

Een meta-analyse van 5 RCT's (Singh 2011) vond een statistisch significante stijging van mortaliteit met tiotropium via een Respimat® inhalator. Een daarop volgende RCT (Wise 2013) vond geen verschil van mortaliteit of majeure cardiovasculaire events tussen tiotropium via Respimat® of tiotropium via Handihaler®.

Het blijft onduidelijk of er een hoger risico van mortaliteit of cardiovasculaire events is met tiotropium versus placebo, versus andere LAMA's of versus LABA's.

In twee cohortstudies (Wilchesky 2012a, Wilchesky 2012b) was een nieuw gebruik van LABA's geassocieerd met een verhoogd risico van cardiale aritmie. In één cohortstudie (Suisse 2017) was er geen verschil van cardiovasculaire events tussen een nieuw gebruik van tiotropium en een nieuw gebruik van LABA's. Het is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat voor deze associaties.

8.1.3.3. Ongewenste effecten uit andere bronnen: inhalatiemedicatie

8.1.3.3.1. LABA

- De ongewenste effecten van de verschillende bèta₂-mimetica zijn vergelijkbaar. (*)
- Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren, tachycardie. (*)
- Cardiale stimulatie en hypokaliëmie bij hoge doses. (*)
- Aanwijzingen van bronchospasme en oversterfte door gebruik van langwerkende bèta₂-mimetica bij astma wanneer ze niet in associatie met inhalatiecorticosteroiden gebruikt worden. (*)

8.1.3.3.2. LAMA

- Monddroogte, vooral in het begin van de behandeling; dysgeusie, dysfagie, orale candidose. (*)
- Hartkloppingen; obstipatie; moeilijke mictie, urineretentie. (*)
- Zelden: verhoogde intra-oculaire druk, neusbloeding, gastro-oesofageale reflux, bronchospasmen, overgevoelighedsreacties. (*)
- Vermoeden van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten met tiotropium in doseeraerosol. Recent onderzoek vond geen verschil in risico tussen doseeraerosol en poederinhalatie [zie Folia januari 2012 en maart 2014]. Voor aclidinium, glycopyrronium en umeclidinium is het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten niet bekend. (*)

8.1.3.3.3. ICS

- Systemische ongewenste effecten (o.a. door inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses. (*)
- Orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch. Dit risico kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water. (*)
- Heesheid. (*)
- Vermoeden van verhoogd risico van pneumonie bij langdurig gebruik bij COPD. (*)

(*) Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie www.bcfi.be (consulted 16/02/2017)



8.1.3.3.4. Combinaties

Voor de ongewenste effecten van combinaties, refereert het BCFI naar de ongewenste effecten van de individuele componenten.

8.2. Wat zegt de deskundige? (Janssens 2017)

8.2.1. Samenvatting van de wetenschappelijke literatuur op basis van het systematisch bibliografisch onderzoek.

Wanneer we de vraag naar rol van ICS in COPD willen begrijpen, dan is het geraadzaam om te starten vanuit de beschikbare evidentie. Historisch, toen er nog geen langwerkende bronchodilatoren beschikbaar waren, zijn er verschillende studies uitgevoerd die ICS vergelijken met placebo in de onderhoudsbehandeling van COPD. Deze studies toonden aan dat ICS ten opzichte van placebo een significant effect hebben op longfunctie, zorgen voor een reductie van exacerbaties en bijdragen tot symptoomcontrole doch geen invloed hebben op de longfunctionele achteruitgang en mortaliteit (Pauwels 1999, Burge 2000). Gezien de belangrijke evolutie in de therapeutische aanpak van COPD met de introductie van langwerkende bronchodilatoren, worden deze studies met ICS monotherapie vandaag niet meer besproken. Sinds de introductie van combinatiepreparaten bestaande uit langwerkende bèta2 mimetica met ICS, was het wel een logische stap om deze combinatietherapie als onderhoudstherapie bij COPD te evalueren. De huidige vraagstelling peilt daarom naar de evidentie van deze LABA+ICS combinaties tegenover de monoccomponenten LABA en ICS maar ook ten opzichte van LAMA en LAMA+LABA combinaties. Daarnaast kijken we naar de evidentie van triple inhalatietherapie (LABA + ICS + LAMA) versus de monoccomponenten en duale combinaties (LABA + ICS, LABA + LAMA).

8.2.1.1. LABA + ICS versus ICS, LABA, LAMA monotherapie

Op basis van de literatuurstudie vat de deskundige de huidige evidentie samen in tabel 25. Hierbij kijkt hij naar de bestudeerde eindpunten FEV1, levenskwaliteit, exacerbaties, hospitalisaties en mortaliteit waarbij hij aangeeft of er een significant effect wordt waargenomen samen met een inschatting van de betrouwbaarheid van de bevindingen (Grade score).

Tabel 25. Meta-analysis: Nannini 2013, Nannini 2012, Rodrigo 2017, Welsh 2013

LABA+ ICS vs ICS	FEV1	Quality of life	Exacerbations	Hospitalisation	Mortality
ICS Nannini 2013 (n=12) Rodrigo 2016 (n=6)	SS (Δ 100 ml) moderate	?? ??	SS moderate	NS moderate	NS moderate
LAMA Welsh 2013 (n=2)(+1)	NS moderate	SS low	NS moderate	SS (LAMA superior) low	SS moderate
LABA Nannini 2012 (n=13)(+6)	SS (<100 ml) low	SS very low	SS very low	NS low	NS very low

SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

Uit deze analyse mag men stellen dat voor de eindpunten FEV1, levenskwaliteit en exacerbaties de combinatie van ICS + LABA ten minste even effectief of zelfs superieur moet worden ingeschat ten



opzichte van de monocomponenten. Voor de hardere klinische eindpunten zoals hospitalisatie en mortaliteit worden er evenwel geen overtuigende verschillen waargenomen.

Een specifieke vermelding verdient de meer recente SUMMIT-trial welke ICS + LABA (vilanterol + fluticasone fuoraat) vergelijkt met placebo en zijn monocomponenten in een populatie van 16.584 symptomatische COPD-patiënten met cardiovasculair risico of lijden. Het primaire eindpunt mortaliteit was andermaal negatief en maakt duidelijk dat er geen evidentie is voor ICS + LABA in de reductie van mortaliteit (Vestbo 2016). Secundaire eindpunten bevestigen de bevindingen van de TORCH-studie (Calverley 2003a) met name dat ICS + LABA de exacerbatie frequentie reduceert tegenover placebo. De statistisch significante verschillen ten opzichte van de monocomponenten zijn vermoedelijk niet klinisch relevant.

De deskundige stelt dat het op basis van deze data is dat de behandeling ICS + LABA een belangrijke plaats heeft gekregen in de vroegtijdige medicamenteuze aanpak van COPD. Mede door de potentiële bijwerkingen (pneumonie), de opkomende evidentie rond LABA/LAMA en de bevinding dat effecten vooral gedreven worden door een subgroep met eosinofilie, komt deze centrale positie nu meer ter discussie.

8.2.1.2. LABA + ICS versus LAMA + LABA

Op basis van de literatuurstudie vat de deskundige de huidige evidentie samen in tabel 26. Hier beschikken we nog niet over een meta-analyse maar leggen de verschillende recente studies naast elkaar. In al deze studies worden de nieuwe LABA + LAMA combinaties vergeleken met de standaard ICS + LABA therapie (salmeterol + fluticasone BID).

Tabel 26. RCT: Donohue 2015, Singh 2015b, Vogelmeier 2016, Vogelmeier 2013, Zhong 2015, Wedzicha 2016.

LABA + ICS (SAL/FLU) versus	FEV1		Quality of life		Exacerbations		Hospitalisation		Mortality	
LABA + LAMA (UME/VI) Donohue 2015 Singh 2015b	SS (<100 ml)	moderate	NS	moderate	??	??	??	??	??	??
LABA + LAMA (ACL/FOR) Vogelmeier 2016	NS	moderate	NS	moderate	NS	weak	??	??	??	??
LABA + LAMA (IND/GLY) Vogelmeier 2013 Zhong 2015 Wedzicha 2016	SS (<100 ml)	moderate	NS/SS LABA+LAMA superior	moderate	NS/SS LABA+LAMA superior	Moderate	??	??	??	??

SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

De deskundige kijkt andermaal naar de eindpunten FEV1, levenskwaliteit, exacerbaties waarbij hij aangeeft of er een significant effect wordt waargenomen en geeft een inschatting van de betrouwbaarheid van de bevindingen (Grade score). Voor hospitalisaties en mortaliteit zijn er geen of onvoldoende gegevens beschikbaar. Uit deze analyse blijkt dat LABA + LAMA combinaties een significante meerwaarde hebben ten opzichte van LABA + ICS op FEV1 die zich evenwel niet altijd vertaalt in een significante verbetering van levenskwaliteit of symptoomscores. Anderzijds is het wel duidelijk dat de enige studie met exacerbatie als primair eindpunt (FLAME) (Wedzicha 2016) een significante reductie van exacerbaties rapporteert voor de LABA + LAMA (indacaterol + glycopyrronium) combinatie. Deze laatste is ook de enige studie die een verbetering van levenskwaliteit rapporteert.



Deze studies suggereren volgens de deskundige een meerwaarde voor LABA + LAMA combinaties ten opzichte van LABA + ICS en zijn naar zijn aanvoelen één van de redenen waarom duale bronchodilatatie (LABA + LAMA) heden als hoeksteen van de inhalatietherapie bij COPD wordt gepositioneerd (naast zijn meerwaarde ten opzichte van zijn monocomponenten).

8.2.1.3. LABA + ICS + LAMA versus LABA + ICS, LAMA of LABA + LAMA

Op basis van de literatuurstudie vat de deskundige de huidige evidentie samen in tabel 27. Hij kijkt andermaal naar de eindpunten FEV1, levenskwaliteit, exacerbaties, hospitalisaties en mortaliteit waarbij hij aangeeft of er een significant effect wordt waargenomen en geeft een inschatting van de betrouwbaarheid van de bevindingen (Grade score).

Tabel 27. Meta-analyse: Rojas-Reyes 2016

LABA+ICS+LAMA vs LABA+ICS	FEV1		Quality of life		Exacerbations		Hospitalisation		Mortality	
LAMA Rojas 2016 (n=6) (+1)	SS (<100 ml)	low	SS	moderate	SS	high	SS	moderate	NS	low
LABA+ICS (no meta-analysis) (6 studies)	SS (>100 ml)	low	NS/SS	very low	NS/SS	very low	??	??	??	??
LABA+LAMA	??	??	??	??	??	??	??	??	??	??

SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

Voor de vergelijking van triple inhalatie therapie versus LAMA monotherapie is er significante meerwaarde in het voordeel van triple therapie op alle eindpunten behalve voor mortaliteit. Voor de vergelijking met LABA + ICS zien we enkel een significante en klinisch belangrijke meerwaarde op FEV1 die zich wel niet altijd vertaalt in een significante verbetering van levenskwaliteit of reductie van exacerbatiefrequentie. Voor de laatste vergelijking is het wel zo dat maar 1 studie (TRILOGY) (Singh 2016a) een voldoende lange follow-up heeft van 1 jaar en wel een significant effect op exacerbaties en levenskwaliteit rapporteert. Voor een directe vergelijking met LABA + LAMA zijn er nog geen studies beschikbaar.

Een specifieke vermelding verdient de UPLIFT-studie die niet in de huidige analyses wordt weergegeven omwille van zijn complexere design (Tashkin 2008b). In UPLIFT werden 5.933 patiënten gerandomiseerd naar placebo of LAMA bovenop de bestaande inhalatietherapie voor een opvolging van 4 jaar. Een deel van de patiënten stond al op ICS of LABA monotherapie, een andere groep nam nog geen inhalatietherapie, de meerderheid van de patiënten (65%) stond evenwel op ICS + LABA in onderhoud en werd dus op triple inhalatie versus LABA + ICS gerandomiseerd. Post-hoc analyses toonde aan dat superioriteit van LAMA ten opzichte van placebo voor FEV1, levenskwaliteit en exacerbatiefrequentie onafhankelijk was van baseline therapie en dus ook geldt voor de grote groep patiënten op ICS + LABA.

De deskundige stelt dat het duidelijk is dat triple therapie ten opzichte van zijn historische comparators (LAMA of LABA + ICS) een duidelijke meerwaarde heeft voor de meeste eindpunten. Dit verantwoordt ook het veelvuldig gebruik in de klinische praktijk. De belangrijkste vergelijking voor de huidige praktijk, een eventuele meerwaarde van triple inhalatie therapie versus de nieuwere LABA + LAMA combinaties, is op dit ogenblik nog niet beschikbaar. Hierbij moeten we wachten op de resultaten van de IMPACT-studie die 10.000 COPD GOLD D patiënten randomiseert naar ICS + LABA + LAMA versus LAMA + LABA versus LABA + ICS met 1 jaar follow-up. Primair eindpunt zijn exacerbaties (Pascoe 2016).



8.2.2. Kritische bemerkingen

Bij de interpretatie van het huidige syntheserapport (gebaseerd op talrijke interventiestudies, meta-analyses en met de score naar kwaliteit) kan men snel de indruk krijgen dat de huidige evidentie rond inhalatietherapie beperkt is en van slechts matige kwaliteit. De opmerkingen die in de literatuurstudie worden weergegeven omtrent de studiepopulatie-selectie en de verschillende eindpunten zijn zeker juist. Zeker wanneer men met meta-analyses wilt komen tot standaard aanbevelingen voor de gehele groep van COPD-patiënten, dan is de heterogeniteit tussen de verschillende studies een belangrijk nadeel. Anderzijds reflecteert de heterogeniteit van de studieopzet dikwijls ook de intrinsieke heterogeniteit van de COPD-populatie waarbij fenotypering en specifiek gerichte therapie meer belangrijk wordt. Dit blijft een spanningsveld.

De afwezigheid van directe vergelijkingen tussen verschillende moleculen van een zelfde klasse zijn een andere belangrijke tekortkoming. Bovendien wordt alle inhalatietherapie via een specifiek apparaat toegediend. Het apparaat op zich speelt een rol in de longdepositie en de keuze van het juiste apparaat voor de juiste patiënt is soms belangrijker dan de klasse van het geneesmiddel. Met deze tekortkomingen houden algemene aanbevelingen gericht op de klasse van medicaties weinig rekening.

Als men de rol van ICS in COPD die zich vooral toespitst op de reductie van exacerbaties, kritisch wilt evalueren, dan zijn er duidelijk beperkingen rond het eindpunt zelf. Exacerbaties zijn een belangrijk event voor COPD-patiënten maar zijn moeilijk af te lijnen als clinicus. Er is geen marker, bloed- of longfunctietest beschikbaar, verwarring met pneumonie is legio, infectieus bacterieel onderscheiden van infectieus viraal of niet-infectieus is dikwijls onmogelijk. De ernst inschatten op basis van de door een arts ingestelde behandeling onderschat de rol van heel wat factoren, net zozeer als de beslissing voor hospitalisatie meer bepaald kan worden door de aanwezige mantelzorg dan door de ernst van het event. Even belangrijk is de methodologie waarmee men naar exacerbaties kijkt. Aantal exacerbaties per patiënt jaar, aantal personen met minimaal 1 exacerbatie, tijd tot de eerste exacerbatie zijn verschillende statistische analyses die ook verschillende uitkomsten kunnen bieden. Bovendien is de kans op een event en het aantal events cruciaal voor het resultaat van de interventie zodat een voldoende lange studieopzet en een populatie met hoog risico op events een meerwaarde zijn.

Andere eindpunten zoals levenskwaliteit en FEV1 worstelen dan weer met het verschil tussen statisch significant en klinisch relevant. Het minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID) is voor sommige van deze eindpunten wel gedefinieerd maar is per definitie een maat voor een groepseffect. In de originele studies wordt dit klinisch belangrijk verschil dikwijls gebruikt om een individuele patiënt respons af te lijnen (aantal respondenten) doch deze aanpak kan op zich ook bekritiseerd worden. Je kunt als individuele patiënt bijvoorbeeld een longfunctie-toename van maar 90 mL kennen (< 100 mL MCID) en toch klinisch belangrijk verbeteren en omgekeerd. Harde eindpunten zoals hospitalisaties en mortaliteit waar deze opmerkingen minder spelen, zijn dan net eindpunten waarop inhalatietherapie en ICS niet inspelen.

Het huidige syntheserapport kijkt naar een aantal belangrijke klinische eindpunten die standaard worden geëvalueerd en ook cruciaal zijn voor het verkrijgen van goedkeuring voor gebruik en terugbetaling. Het zijn evenwel niet de enige eindpunten. Hyperinflatie, inspiratoire capaciteit, longfunctie-verlies (decline), inspanningstolerantie en fysieke activiteit zijn andere eindpunten die hier niet werden bekeken maar ook voor de patiënt waardevol kunnen zijn.

Een laatste opmerking betreft de opvallende afwezigheid van fase IV studies en 'real life' studies waarbij de therapie in de reële klinische situatie wordt geëvalueerd. Dit impliceert populaties met comorbiditeit, overlap beelden met astma en andere longaandoeningen die normaal worden uitgesloten bij gerandomiseerde studies bij COPD, hogere leeftijdsgroepen en vooral mindere



therapietrouw. Het blijft dus onduidelijk in welke mate een waar effect zich vertaalt in een effectieve verbetering bij gebruik in de klinische praktijk (efficacy versus effectiveness).

Als men al deze tekortkomingen samenbrengt, dan kan men niet anders dan de huidige evidentie omtrent inhalatietherapie met de nodige omzichtigheid te benaderen. Alle aanbevelingen moeten dan ook in dit perspectief worden beschouwd. Deze aanbevelingen of richtlijnen bieden wel een houvast om therapeutische beslissingen te sturen, maar moeten ook wetenschappelijk onderbouwde individuele afwijkingen kunnen toelaten. Dit is net wat goede klinische geneeskunde tracht te doen.

8.3. Wat besluit de jury?

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.

9.1. Wat zegt de literatuurstudie?

9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Twee richtlijnen (AECOPD 2015, GOLD 2017) bevelen aan een langdurige behandeling met macroliden te overwegen bij COPD-patiënten die ex-rokers zijn en exacerbaties hebben ondanks een optimale inhalatietherapie.

Chronisch gebruik van macroliden wordt niet aanbevolen in de eerste lijn door twee andere richtlijnen (NHG COPD 2015, VA/DoD 2014).

9.1.2. Wat zeggen de studies?

9.1.2.1. Langdurige profylaxie met macroliden bij COPD

9.1.2.1.1. Azithromycine versus placebo

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Ni 2015	N= 4 (Berkhof 2013, Uzun 2014, Albert 2011, Blasi 2010)	3-12 months	Long-term azithromycin vs placebo	adults >18y with a diagnosis of stable COPD	• One RCT with loss to follow-up of 20% (Albert 2011) • one small RCT n=22 (Blasi 2010)

Deze systematische review en meta-analyse zocht naar RCT's die langdurige behandeling met azithromycine vergeleek met placebo bij volwassenen met een diagnose van stabiele COPD.

Er werden vier RCT's gevonden, met een duur van 3 tot 12 maanden.

Eén RCT had een loss to follow-up van 20%, en de studiepopulatie van één van de geïncludeerde RCT's was zeer klein.

9.1.2.1.1.1. Endpoint: exacerbations 3 months

Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Berkhof 2013)	RR: 0,46 (0,18 to 1,18)	NS

De resultaten van deze studies suggereren geen effect in een bepaalde richting.

Voor deze meta-analyse was het resultaat niet statistisch significant.



De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE B*)

9.1.2.1.1.2. Endpoint: exacerbations 6-12 months

Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Uzun 2014, Albert 2011)	RR: 0,82 (0,76 to 0,90)	SS and $p < 0,01$ In favour of azithromycin 6-12 months

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties na 6 tot 12 maanden afgenomen is met azithromycine in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

9.1.2.1.1.3. Endpoint: rate of exacerbations per patient per year

Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Uzun 2014, Albert 2011, Blasi 2010)	RR: 0,59 (0,37 to 0,93)	SS and $p = 0,02$ In favour of azithromycin 6-12 months

De resultaten van deze studies suggereren dat het aantal exacerbaties per patiënt per jaar afgenomen is met azithromycine in vergelijking met placebo.

Voor deze meta-analyse was het resultaat statistisch significant.

De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect reflecteren. (*GRADE C*)

9.1.2.1.1.4. Ongewenste effecten

Ongewenste effecten uit RCT's: langdurige profylaxie met macroliden bij COPD

Een meta-analyse (Ni 2015) van drie studies (die erythromycine en azithromycine vergeleken met placebo) in 212 patiënten, rapporteerde 4 cardiovasculaire events in de interventiegroep en 2 in de placebogroep. Dit verschil was statistisch significant ($p=0,43$).

Eén RCT (Albert 2011) vond geen significant verschil van mortaliteit door cardiovasculaire of respiratoire events, of van ernstige ongewenste effecten die studie-uitval veroorzaakten, tussen azithromycine en placebo.

9.2. Wat zegt de deskundige? (Janssens 2016)

9.2.1. Wetenschappelijke evidentie

Een langdurige behandeling met macroliden in de behandeling van COPD richt zich vooral op de preventie van exacerbaties door zijn anti-inflammatoire en antibacteriële werking. De literatuurstudie beschrijft een recente meta-analyse welke 4 studies groepeerde die azithromycine vergeleken met placebo en 4 studies groepeerde welke erythromycine vergeleken met placebo. De resultaten evenals een inschatting van de betrouwbaarheid (Grade score) worden weergegeven in tabel 28.

**Tabel 28. Meta-analyse Ni 2015**

Chronic use of macrolides	Number of patients with minimal 1 exacerbation	Rate of exacerbations per patient year
Azithromycine versus placebo Ni et al. 2016 (1209 patients) (meta-analysis: n=4)	SS low (RR: 0,82)	SS low (RR: 0,59)
Erythromycine versus placebo Ni et al. 2016 (254 patients) (meta-analysis: n=3)	SS low (RR: 0,49)	SS low (RR: 0,53)

SS: statistical significant, NS: non-significant. RR: rate ratio. Grade score: very low, low, moderate, high

Uit deze analyse blijkt een duidelijk significant effect van macroliden op de reductie van exacerbaties. Dit effect vertaalt zich wel niet in een reductie van hospitalisaties of mortaliteit. De meta-analyse toont ook een significante toename van ongewenste effecten in de interventiearm. Meest voorkomend ongewenst effect is gastro-intestinale intolerantie en licht gehoorverlies. Te vermelden is dat de meta-analyse duidelijk gedomineerd wordt door de studie van Albert et al. in 1.142 patiënten (Albert 2011). In deze studie was er ook een statistisch significant effect op levenskwaliteit (SGRQ) welke het minimaal klinisch belangrijk verschil echter niet bereikt. Bovendien toonde een vooraf bepaalde sub-analyse van deze studie aan dat het gunstig effect van azitromycine op exacerbaties enkel speelt in patiënten die gestopt waren met roken.

De deskundige stelt hierbij dat, hoewel het effect van macroliden op exacerbaties als “low” en “moderate” gescoord worden naar betrouwbaarheid, de klinische waarde toch hoger moet worden ingeschat. Vooreerst is er een significant effect ongeacht hoe de analyse voor exacerbaties wordt uitgevoerd. Bovendien is de grote van het effect consistent over de studies en ook klinisch relevant. Meest belangrijk is dat het effect van macroliden gezien wordt bovenop standaard inhalatietherapie met een meerderheid van patiënten (2/3) op triple inhalatietherapie.

9.2.2. Veiligheid

Ondanks de duidelijke evidentie voor een significant en klinisch relevant effect van macroliden op de reductie van exacerbaties, is er heel wat ongerustheid voor een brede aanbeveling. Dit komt vooral omwille van de bezorgdheid rond veiligheid bij chronisch gebruik. Ontwikkeling van bacteriële resistentie en cardiotoxiciteit zijn de grootste zorgen. Bacteriële resistentie neemt toe in surveillance culturen van patiënten die macroliden nemen maar het is onduidelijk of dit klinisch relevant is voor de patiënt zelf. De bezorgdheid rond populatieresistentie tegen macroliden bij een veralgemeend chronisch gebruik in de COPD-populatie is een meer theoretisch concept dat moeilijk hard te maken is. Door een potentiële verlenging van de QTc tijd is er een verhoogd risico op maligne hartritmestoornissen. Opnieuw zijn er hierover tegenstrijdige gegevens beschikbaar in de literatuur. De zeer lage toename van long QT en ritmestoornissen t.g.v. macroliden in de algemene populatie kan mogelijks sterk toenemen in een patiëntengroep die een hoog risico heeft op cardiovasculair lijden.



9.2.3. Aanbevelingen

Gezien de onzekerheid over zijn absolute veiligheid, is de meest verstandige houding om het gebruik van azitromycine te limiteren tot een beperkte groep van patiënten die er het meest baat bij hebben en waarbij het risico op neveneffecten minder hoog wordt ingeschat. De huidige GOLD 2017 richtlijn stelt dat azithromycine kan overwogen worden in patiënten met GOLD D onder triple inhalatietherapie. COPD-patiënten met duidelijke bronchiëctasieën op CT scan en herhaalde exacerbaties zijn een andere targetgroep. Een belangrijke extra voorwaarde is dat deze patiënten niet meer roken en dat ze een ECG controle hebben waarbij een long QT wordt uitgesloten. Hoe en hoelang de behandeling dan moet worden voorgeschreven is op dit ogenblik onduidelijk. Dagdagelijkse inname, 2 tot 3-wekelijkse inname, gedurende 3 maand tot een jaar en meer, zijn mogelijke opties en moeten verder onderzocht worden.

9.3. Wat besluit de jury?

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?

10.1. Wat zegt de literatuurstudie?

10.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Drie van de geselecteerde richtlijnen (GOLD 2017, NHG COPD 2015, VA/DoD 2014) doen aanbevelingen over de initiële medicatiekeuze en bieden strategieën aan om de behandeling met inhalatiemedicatie in COPD te intensifiëren.

Alle drie de strategieën verschillen.

De GOLD 2017-richtlijn selecteert initiële en step-up inhalatiemedicatie op basis van de ziektelast (symptomen) en het exacerbatierisico van de patiënt.

De NHG COPD 2015-richtlijn beveelt aan te starten met een behandeling met eender welke kortwerkende bronchodilator of met een combinatie van kortwerkende bronchodilatoren, en om te verhogen naar eender welke langwerkende bronchodilator indien nodig.

De VA/DoD 2014-richtlijn maakt specifieke eerste keuzes voor de initiële behandeling en de step-up behandelingen.

Tabel 29. Initiële keuze en verhogingsstrategie van inhalatiemedicatie, volgens de geselecteerde richtlijnen

Guidelines	GOLD 2017	NHG COPD 2015	VA/DoD 2014
Initial treatment	Group A : any bronchodilator Group B : LABA or LAMA Group C : LAMA Group D : LABA + LAMA	SABA or SAMA or SABA + SAMA	SABA
Step-up 1	Group A : continue, stop or try alternative class Group B : LABA + LAMA Group C : LAMA + LABA Group D : LABA + LAMA + ICS	LABA or LAMA	Tiotropium
Step-up 2	/	/	Tiotropium + LABA
Step-up 3	/	/	Tiotropium + LABA+ ICS

10.1.2. Wat zeggen de studies?

Er werden geen studies opgenomen in de literatuurstudie over dit onderwerp.



10.2. Wat zegt de deskundige? (Janssens 2016)

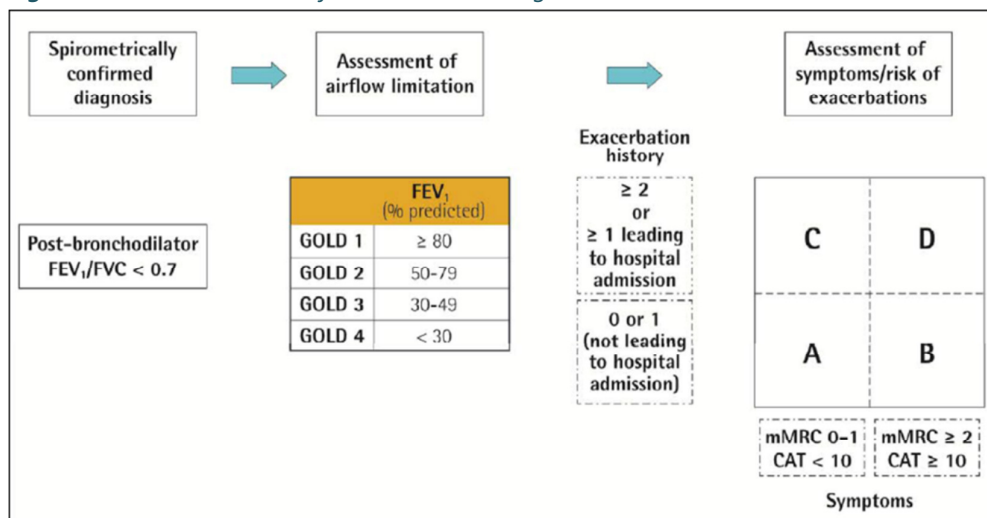
10.2.1. Aanbevelingen volgens internationale richtlijnen

In het synthesesrapport worden verschillende richtlijnen of aanbevelingen aangehaald. Bij specialisten is de meest gebruikte (en dus ook meest gecontesteerde richtlijn) de internationale GOLD-richtlijn. Deze is door specialisten opgesteld met als doelgroep de huisarts en specialist. De richtlijnen van het Nederlandse huisartsgenootschap werd door een multidisciplinair team ontwikkeld en is specifiek gericht naar de huisarts. De deskundige meent dat deze laatste meer wordt gebruikt door de huisarts in België dan de GOLD-richtlijn. De AECOPD 2015 en de VA/DoD 2014 richtlijnen zijn minder populair en worden zo goed als niet gebruikt in België.

Als men kijkt naar de kwaliteit van de ontwikkeling via de Agree II score, dan scoort de GOLD-aanpak duidelijk beter dan de NHG-aanpak: 86% versus 61% voor 'rigour of development'. Bovendien biedt de GOLD-aanpak het fundamentele voordeel dat er jaarlijks een revisie wordt voorzien met inclusie van de meest recente studies. De NHG 2015 richtlijn loopt hier duidelijk achter en mist bijvoorbeeld de belangrijke evidentie rond LAMA/LABA-combinaties in vergelijking met monotherapie en LABA + ICS. De deskundige stelt daarom voor zijn aanbeveling te baseren op de huidige GOLD-strategie.

Een belangrijk probleem bij de GOLD-strategie is dat ze niet door iedereen wordt gevolgd en zeker in de huisartsenpraktijk in België weinig wordt toegepast. Sinds 2011 werd er door GOLD overgeschakeld van een stadiëring die louter gericht was op de graad van luchtwegobstructie (FEV1 – oude GOLD-stadia) naar een stadiëring die naast longfunctie, ook voorgeschiedenis van exacerbaties en symptomen in overweging neemt (ABCD-classificatie). De gedachte hierachter is dat inhalatietherapie naast zijn effect op de longfunctie vooral symptomen bestrijdt en anderzijds het risico op exacerbaties reduceert. De belangrijkste determinanten voor risico op exacerbaties zijn ernst van luchtwegobstructie en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Deze strategie met indeling in 4 kwadranten voor 3 parameters werd door velen als nodeloos complex ervaren en daarom niet echt gevolgd. Sinds november 2016 is er daarom een belangrijke vereenvoudiging doorgevoerd (Figuur 5) (Vogelmeier 2017).

Figuur 5. ©Global initiative for Obstructive Lung Diseases





Longfunctie vormt nog steeds de basis voor de diagnose van COPD. Een irreversibele post-bronchodilator FEV1/FVC ratio $< 0,7$ vormt de basis voor de diagnose. De ernst van obstructie (FEV1 – oude GOLD-stadia) bepaalt de prognose maar speelt niet langer een rol in de toekenning van inhalatietherapie. Deze berust op de aan- of afwezigheid van symptomen en aan- of afwezigheid van recente exacerbaties. Het gevolg is een eenvoudige indeling in 4 kwadranten met progressieve therapie-escalatie. Het grote voordeel is de eenvoud die vermoedelijk meer gevolgd zal worden in de klinische praktijk. Een niet te miskennen nadeel is de moeilijkheid om de evidentie van wetenschappelijk studies in wel afgelijnde groepen op basis van strikte longfunctionele criteria, te extrapoleren naar deze kwadranten. In de filosofie van GOLD, eerst een diagnose op basis van longfunctie, en dan therapie op basis van inschatting van klachten en exacerbatierisico, stelt de deskundige de volgende strategie voor van therapie-escalatie die in grote lijnen de voorkeursstrategie van de GOLD 2017-richtlijn volgt.

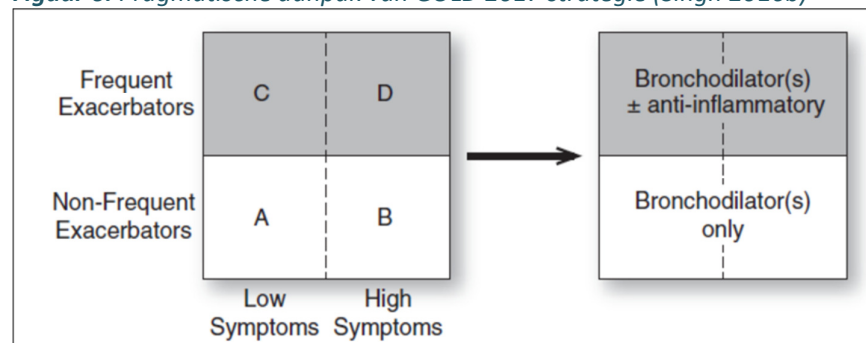
Stap 1: zo symptomen start met LAMA of LABA, zo exacerbaties start met LAMA

Stap 2: zo onvoldoende symptoomcontrole of recidief exacerbaties onder monotherapie:
Start LABA + LAMA

Stap 3: zo persisterende exacerbaties ondanks LABA + LAMA:
Start ICS of triple therapie^a

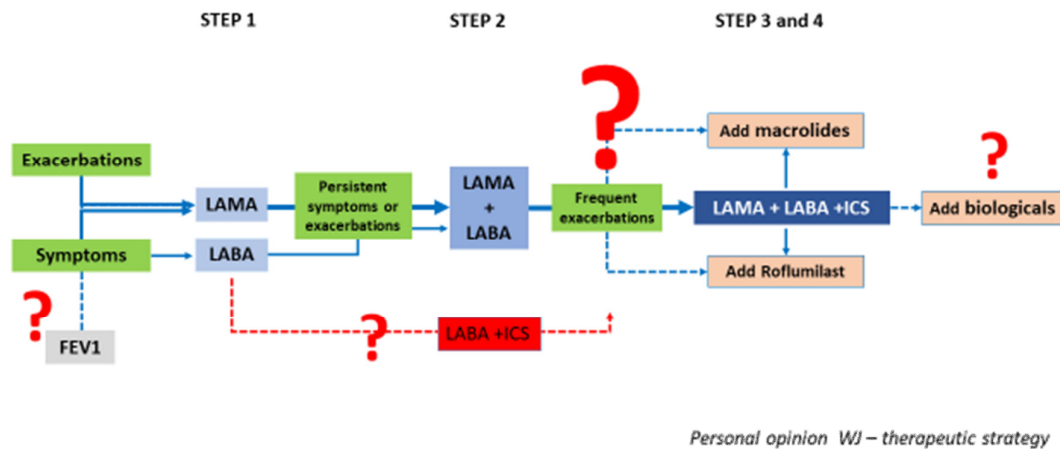
Stap 4: zo blijvende klachten en exacerbaties: herevaluatie
Overweeg azithromycine^{*b}
Overweeg roflumilast^{*c}
Overweeg steroid withdrawel^{*d}

Figuur 6. Pragmatische aanpak van GOLD 2017 strategie (Singh 2016b)



**Figuur 7.** Inhalatiebehandeling en therapeutische verhogingsstrategie bij COPD

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



10.2.2. De rol van ICS + LABA als initiële behandeling^{*a}

Wanneer we een correcte diagnose stellen van COPD dan is het opstarten van ICS + LABA combinatie als initiële behandeling niet meer aangewezen volgens de huidige GOLD-strategie. De voorkeur gaat duidelijk naar bronchodilatatie. De rol van ICS bovenop LABA + LAMA is heden nog onduidelijk maar de eerste studies zijn onderweg die deze combinaties ten opzichte van elkaar vergelijken (IMPACT GSK 2017-2018) (Pascoe 2016). Uit post-hoc analyses blijkt wel dat de meerwaarde van ICS op de reductie van exacerbaties (en mogelijks ook symptoom controle en longfunctie) zich vooral bevindt in de groep van COPD-patiënten met bloedeosinofilie (Pascoe 2015). Zo dit prospectief kan worden bevestigd, zou bloedeosinofilie gebruikt kunnen worden voor de beslissing om patiënten al dan niet met ICS te behandelen. Voorlopig zijn er onvoldoende argumenten om deze strategie in de praktijk aan te bevelen.

De realiteit leert wel dat triple therapie (ICS + LABA + LAMA) de meest voorgeschreven therapie blijft bij patiënten met COPD in België. De redenen voor deze 'inevitable drift to triple therapy' zijn complex (Brusselle 2015). De deskundige weerhoudt 3 grote redenen. **(1)** De ziekte is evolutief wat een therapie-escalatie impliceert. Bovendien is ICS + LABA een effectieve behandeling voor COPD waarbij het toevoegen van een LAMA opnieuw een bewezen effectieve stap is. **(2)** De initiële twijfel omtrent de diagnose van COPD en de twijfel met astma en overlap is een realiteit die niet enkel met spirometrie kan worden opgelost. Meer spirometrie in de initiële diagnose is zeker aan te bevelen doch zal astma niet uitsluiten bij een obstructieve longfunctie. Bij twijfel wordt daarom terecht gekozen voor een therapiecombinatie (ICS + LABA) die beide aandoeningen adequaat behandelt. Enkel het scherper stellen van de differentiële diagnose – door andere testen en criteria – kan hier de behandeling optimaliseren. **(3)** Een derde reden is de specifieke situatie in België waarbij terugbetaling van LAMA gekoppeld is aan een a priori controle voor terugbetaling. Dit maakt dat heel wat artsen kiezen voor de makkelijke aanpak, een ICS + LABA zonder attest gezien even effectief. Bovendien zijn er ook heel wat COPD-patiënten met FEV1 > 80% die wel symptomen en exacerbaties kunnen hebben. Deze moeten volgens GOLD 2017 best een LAMA krijgen maar vallen buiten de



Belgische criteria van terugbetaling en krijgen dus een ICS + LABA. Men moet zich afvragen of deze specifieke terugbetalingsvoorwaarden voor een LABA en LABA + LABA, welke vandaag toch de basis behandeling van COPD vormen, nog langer opportuun zijn.

10.2.3 De rol van azitromycine^{*b}

Dit wordt in meer detail behandeld in vraag 9.

10.2.4 De rol van roflumilast^{*c}

In de internationale richtlijnen wordt roflumilast (orale therapie) aangeraden bij COPD-patiënten GOLD D met een FEV1 < 50% en chronische bronchitis. In België wordt roflumilast (nog) niet terugbetaald en kan dus niet worden voorgeschreven. Te vermelden is wel de recente REACT-trial die aantoonde dat bij COPD GOLD D met FEV1 < 50% en chronische bronchitis, roflumilast bovenop standaard inhalatietherapie het aantal exacerbaties en hospitalisaties reduceert (Martinez 2015). Volgens de deskundige toont deze studie aan dat eenmaal maximale inhalatietherapie (LABA + LABA of LABA + LABA + ICS) is ingezet, andere therapeutische mogelijkheden een plaats kunnen hebben voor specifieke fenotypes. Dit is vermoedelijk ook de toekomst voor alle andere nieuwe medicamenteuze therapieën in COPD.

10.2.5 De rol van steroïd withdrawel^{*d}

Het concept om inhalatiecorticosteroïden te stoppen in de behandeling van COPD krijgt meer en meer bijval. Zeker in België waar we koploper zijn in het gebruik van ICS. De idee om een therapie te stoppen die nodeloos is gestart, is waardevol zeker als deze therapie ook bijwerkingen kent (risico op pneumonie, skin bruising, orale candidiase). De moeilijkheid blijft de inschatting voor wie ICS wel of niet noodzakelijk zijn. Men kan stellen dat voor patiënten met een duidelijk diagnose van COPD, zonder astmacomponent en geen repetitieve exacerbaties, een ICS taper met volledige stop aan te raden is. In patiënten met herhaalde exacerbaties en/of pneumonie onder ICS is het minder eenduidig maar kan de arts per patiënt overwegen om een dosis reductie uit te voeren en ICS zelfs volledig te stoppen (Magnussen 2014). Bloedeosinofilie, residuele longfunctie, aanwezigheid van bacteriële infecties of bronchiëctasieën kunnen de beslissing helpen sturen.

10.3. Wat besluit de jury?

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 LABA, met een voorkeur voor LABA 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 + LABA (*GRADE A (symptomen) – GRADE C (exacerbaties), sterke aanbeveling*).

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



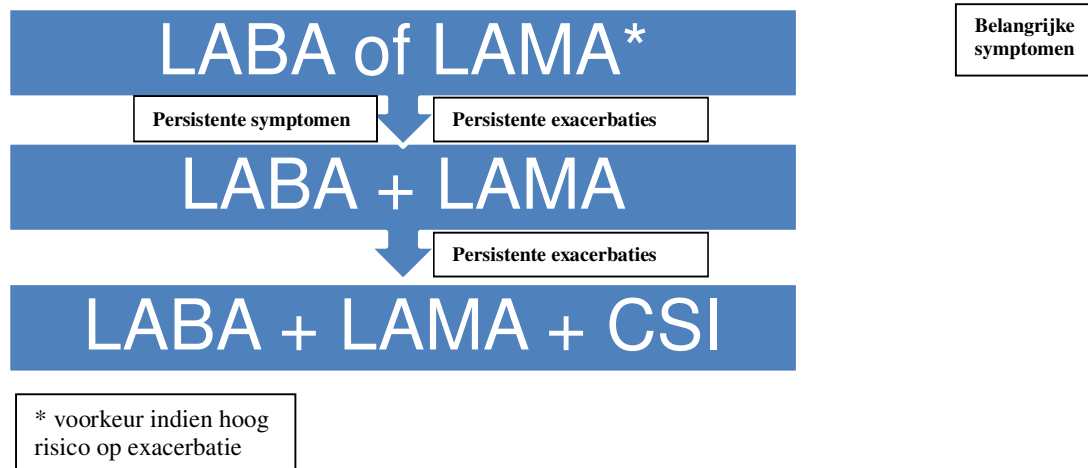
Bij patiënten op triple therapie die klinisch stabiel zijn, zonder exacerbaties, en met een niet té slechte longfunctie kan, in een afbouwschema, het stoppen van ICS overwogen worden.

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

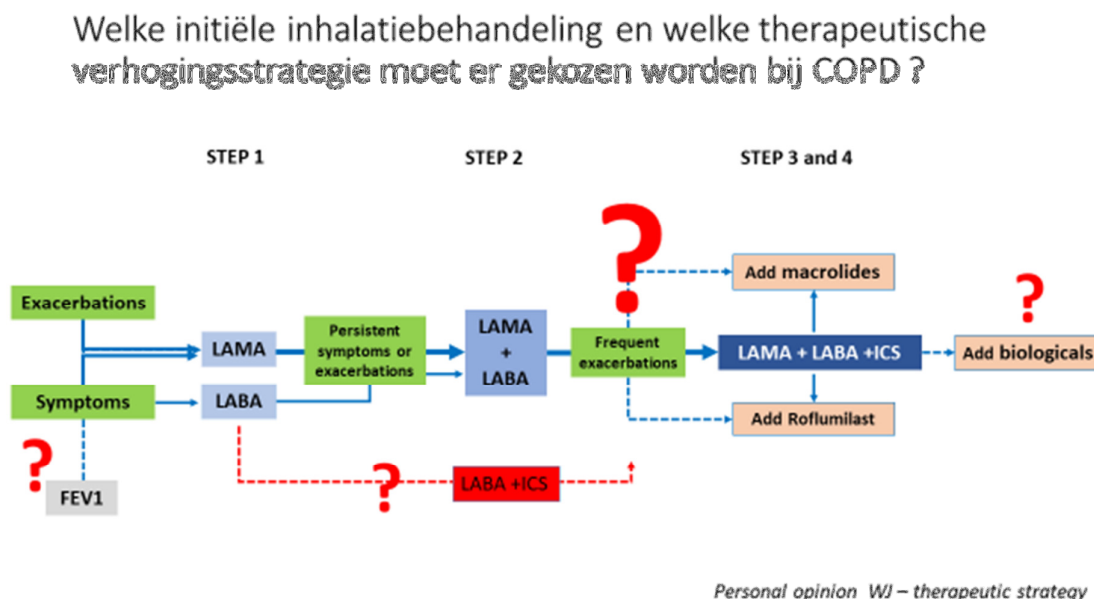
- Azithromycine (cfr. vraag 9)
- Roflumilast (niet terugbetaald in België)
- Steroid withdrawal

overwogen worden.

Figuur 4. Voorstel van farmacologisch therapeutisch algoritme van de behandeling van COPD wanneer de dyspneu niet occasioneel is



Figuur 7. Inhalatiebehandeling en therapeutische verhogingsstrategie bij COPD





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)?

11.1. Wat zegt de literatuurstudie?

11.1.1. Ernstige ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies

Dit hoofdstuk is gebaseerd op informatie van RCT's en observationele (cohort-) studies. Omwille van tijdsgebrek kon de bibliografiegroep geen systematische search uitvoeren.

Voor deze vraag heeft de bibliografiegroep:

- De laatste vijf jaar (vanaf 2011) van de Folia Pharmacotherapeutica doorzocht voor relevante informatie over ernstige ongewenste effecten van de geneesmiddelen die in het literatuuronderzoek worden beoordeeld.
- Gezocht naar grote observationele studies (die gezondheidszorg-databases gebruikten) uitgevoerd door Suissa S. en collega's over pneumonie bij ICS-gebruik en cardiovasculaire ongewenste effecten bij inhalatiebronchodilatoren, op aanraden van het Organiserend Comité.

De bibliografiegroep voerde geen GRADE-evaluatie uit van de eindpunten, aangezien het onduidelijk is of zijn selectie alle relevante evidentie omvat.

11.1.1.1. ICS en pneumonie

De huidige evidentie (EMA 2016) 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.

Een bijkomende grote cohortstudie (Suissa 2015) vond een vermindering van het verhoogde risico van ernstige pneumonie, die geassocieerd was met het afbouwen van ICS bij COPD-patiënten. Het is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat.



11.1.1.2. Cardiovasculaire events en inhalatie-bronchodilatoren

Een meta-analyse van 5 RCT's (Singh 2011) vond een statistisch significante stijging van **mortaliteit** met tiotropium via een Respimat® inhalator. Een daarop volgende RCT (Wise 2013) vond geen verschil van **mortaliteit** of **majeure cardiovasculaire events** tussen tiotropium via Respimat® of tiotropium via Handihaler®.

Het blijft onduidelijk of er een hoger risico van mortaliteit of cardiovasculaire events is met tiotropium versus placebo, versus andere LAMA's of versus LABA's.

In twee cohortstudies (Wilchesky 2012a, Wilchesky 2012b) was een nieuw gebruik van LABA's geassocieerd met een verhoogd risico van **cardiale aritmie**. In één cohortstudie (Suisse 2017) was er geen verschil van **cardiovasculaire events** tussen een nieuw gebruik van tiotropium en een nieuw gebruik van LABA's. Het is niet duidelijk of er een causaal verband bestaat voor deze associaties.

11.1.2. Ongewenste effecten uit andere bronnen

1.1 11.1.2.1. Inhalatiemedicatie

11.1.2.1.1. LABA

- De ongewenste effecten van de verschillende bèta₂-mimetica zijn vergelijkbaar.*
- Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren, tachycardie.*
- Cardiale stimulatie en hypokaliëmie bij hoge doses.*
- Aanwijzingen van bronchospasme en oversterfte door gebruik van langwerkende bèta₂-mimetica bij astma wanneer ze niet in associatie met inhalatiecorticosteroiden gebruikt worden.*

* Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie www.bcfi.be (consulted 16/02/2017)

11.1.2.1.2. LAMA

- Monddroogte, vooral in het begin van de behandeling; dysgeusie, dysfagie, orale candidose.*
- Hartkloppingen; obstipatie; moeilijke mictie, urineretentie.
- Zelden: verhoogde intra-oculaire druk, neusbloeding, gastro-oesofageale reflux, bronchospasmen, overgevoeligheidsreacties.
- Vermoeden van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten met tiotropium in doseeraerosol. Recent onderzoek vond geen verschil in risico tussen doseeraerosol en poederinhalatie [zie Folia januari 2012 en maart 2014]. Voor aclidinium, glycopyrronium en umeclidinium is het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten niet bekend.

* Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie www.bcfi.be (consulted 16/02/2017)



11.1.2.1.3. ICS

- Systemische ongewenste effecten (o.a. door inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses.*
- Orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch. Dit risico kan verminderd worden door gebruik van een voorzetskamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.*
- Heesheid.*
- Vermoeden van verhoogd risico van pneumonie bij langdurig gebruik bij COPD.*

* Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie www.bcfi.be (consulted 16/02/2017)

11.1.2.1.4. Combinaties

Voor de ongewenste effecten van combinaties, refereert het BCFI naar de ongewenste effecten van de individuele componenten.

11.2. Wat zegt de deskundige? (Cataldo 2017)

11.2.1. Ongewenste effecten van inhalatiecorticosteroïden (ICS)

11.2.1.1. Toename van het risico op pneumonie bij patiënten met COPD

De analyse van een stijging in risico op pneumonie tijdens een behandeling met ICS is in sterke mate gelimiteerd enerzijds omwille van de toepassing van de term “pneumonie” in de verschillende studies en anderzijds door de criteria die worden gebruikt om tot deze diagnose te komen. De diagnose van pneumonie werd niet in elke studie aangetoond door middel van een radiografie (ondanks het feit dat dit wordt aanbevolen door de regels van de goede klinische praktijk). Het is niet altijd mogelijk na te gaan of de pneumonie systematisch werd bevestigd door een radiografisch onderzoek (deze bevestiging ontbreekt meestal).

Omwille van de hierboven vermelde redenen zijn er geen studies die ICS en placebo bij astma vergelijken en men kan niet concluderen dat ICS mogelijk een invloed hebben bij de verhoging van het risico op pneumonie bij astma.

De eerste vermelding in de literatuur van een toename van het aantal gevallen van pneumonie tijdens een behandeling met steroïden dateert uit 2007 (TROCH-studie gedurende 3 jaar met 6.184 patiënten) (Calverley 2007). De literatuurstudie uitgevoerd tijdens de voorbereiding van deze consensusvergadering in de gegevens van het PRAC 2016-rapport leverde 14 gerandomiseerde studies (in hoofdzaak meta-analyses en post-hoc-studies) (tabel 30) en 15 observationele studies (tabel 31) op die behandelingen met ICS en verschillende behandelingscombinaties of placebo vergeleken.

Het grootste deel van de studies zijn het eens over de associatie van een inname van ICS met een verhoogd risico van pneumonie.



Het PRAC 2016-rapport gaat ervan uit dat deze aangetoonde verhoging van het aantal gevallen van pneumonie de risico-batenverhouding van het gebruik van inhalatiesteroïden bij COPD niet wijzigt.

Tabel 30. Gegevens van gerandomiseerde klinische studies (inbegrepen meta-analyses). (EMA PRAC ASSESSMENT REPORT 2016 dd. 17 maart 2016 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002348/WC500210555.pdf)

Study	Study type (pneumonia-related outcome)	Included	Main results
Calverley et al 2007 TORCH study	Randomised controlled trial (pneumonia adverse events)	6.184 patients (1.544 placebo, 1.542 salmeterol, 1.552 fluticasone, 1.546 combination)	% of patients with pneumonia: placebo 12,3%, salmeterol 13,3%, fluticasone 18,3%, combination 19,6%; p<0,001 for fluticasone-containing treatment vs placebo
Crim et al 2009	post hoc analysis of the TORCH data (time to first pneumonia; risk factors)	6.184 patients (1.544 placebo, 1.542 salmeterol, 1.552 fluticasone, 1.546 combination)	HR vs placebo: Fluticasone HR 1,53; 95% CI 1,24-1,89 Combination HR 1,64; 95% CI 1,33-2,02 Risk factors: age ≥55, FEV ₁ <50% predicted, COPD exacerbations in year prior to study, worse dyspnoea score and BMI <25 kg/m ²
Drummond et al 2008	meta-analysis (effects of ICS treatment on mortality and adverse effects in patients with stable COPD)	7 studies with pneumonia data (10.776 patients: 5.405 treatment, 5.371 control)	Incidence of pneumonia with ICS: RR, 1,34; 95% CI, 1,03-1,75; p=0,03
Sobieraj et al 2008	meta-analysis (pneumonia adverse events)	9 studies of ICS in COPD	Incidence of pneumonia with ICS: RR 1,68; 95% CI 1,28-2,21
Rodrigo et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events)	18 randomised controlled trials	Risk of pneumonia with ICS: RR 1,63; 95% CI 1,35–1,98
Sin et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs and time to pneumonia as AE)	7 randomised controlled trials using budesonide	Incidence of pneumonia with budesonide: AEs: HR 1,05; 95% CI 0,81 – 1,37 SAEs: HR 0,92; 95% CI 0,62-1,35
Singh & Loke 2010	meta-analysis (pneumonia adverse events)	24 randomised controlled trials (23.096 patients)	Risk of pneumonia with ICS: RR 1,57; 95% CI 1,41–1,75
Halpin et al 2011	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs – OR given for budesonide/ fluticasone comparison only)	8 fluticasone/ salmeterol trials, 4 budesonide/ formoterol trials	Pneumonia AE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0,47; 95% CI 0,28-0,80 Pneumonia SAE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0,41; 95% CI 0,19-0,86



Spencer et al 2011	Cochrane review (pneumonia adverse events and pneumonia SAEs)	7 randomised trials	Incidence of pneumonia AE with ICS: OR 1,38; 95% CI 1,10 to 1,73 Incidence of pneumonia SAE with ICS: OR 1,48; 95% CI 1,13 to 1,94
Nannini et al 2012	Cochrane review (pneumonia adverse events)	14 studies (11.794 severe COPD patients)	Incidence of pneumonia with ICS/LABA vs LABA: OR 1,55; 95% CI 1,20-2,01
Nannini et al 2013a	Cochrane review (pneumonia adverse events)	19 randomised studies (10.400 patients)	Risk of pneumonia with ICS/LABA vs placebo: OR 1,62; 95% CI 1,36-1,94
Kew and Seniukovich 2014	Cochrane review (non-fatal pneumonia SAEs requiring hospital admission, all pneumonia events)	43 studies	Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with fluticasone: OR 1,78; 95% CI 1,50-2,12 Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with budesonide: OR 1,62; 95% CI 1,00-2,62

Tabel 31. Gegevens uit observationele studies

Study	Study type (pneumonia-related outcome)	Included	Main results
Ernst et al 2007	Nested case-control study (pneumonia hospitalisation)	175.906 (23.942 hospitalised with pneumonia)	RR 1,70 (95% CI 1,63–1,77)
Almirall et al 2010	Case-control study (community acquired pneumonia)	94 with pneumonia, 33 controls	OR 3,26 (95% CI 1,07– 9,98)
Joo et al 2010	Nested case-control study (pneumonia hospitalisation)	145.586 (13.995 pneumonia)	Current ICS use: aOR 1,38 (95% CI 1,31-1,45)
Snider et al 2012	Nested case-control study (pneumonia)	83.455 (13.778 pneumonia, 36.767 controls)	OR 1,11 (95% CI 1,05–1,18) for ICS in past year; OR 1,26 (95% CI 1,16–1,36) for current use
Janson et al 2013	Retrospective pairwise cohort study (pneumonia)	2.734 each for fluticasone/salmeterol and budesonide/formoterol; 2.115 in matched groups	Pneumonia event rate: 11,0 events per 100 Pt years (95% CI 10,4-11,8) for fluticasone 6,4 events per 100 Pt years (95% CI 6,0-6,9) for budesonide
Lin et al 2013	Retrospective chart review (pneumonia)	2.630 (402 pneumonia)	aHR 1,60 (95%CI 1,30–1,96)
Eurich et al 2013	Nested case-control study (pneumonia)	2.652	aOR 1,72 (95% CI 1,17–2,55)



Suissa et al 2013	Nested case-control study (pneumonia)	163.514 (20.344 pneumonia)	RR 1,69 (95% CI 1,63-1,75)
Yawn et al 2013	Retrospective cohort analysis	135.445	HR 1,51 (95% CI 1,42–1,61)
Flynn et al 2014	Record linkage analysis (pneumonia hospitalisation)	4.305 (3.243 exposed to ICS, 550 pneumonia)	HR 1,42 (95% CI 1,07-1,88)
DiSantostefano et al 2014	New user cohort study (pneumonia)	11.555 ICS/LABA & ICS, 6.492 controls	Pneumonia hospitalisation: HR 1,55 (95% CI: 1,14-2,10) Any pneumonia: HR 1,49 (95% CI: 1,22-1,83)
Mapel et al 2010	Nested case control study (pneumonia)	5.245	ICS/LABA (90 days prior to case): aOR 0,58 (95% CI 0,30-1,12) ICS alone (90 days prior to case): aOR 1,29 (95% CI 0,96-1,73)
Festic et al 2014	Prospective cohort study (pneumonia hospitalisation)	5.584 (495 on ICS, 1.234 pneumonia hospitalisation)	aOR 1,40 (95% CI 0,95-2,09)
Gershon et al 2014	Longitudinal cohort study (pneumonia hospitalisation)	8.712 LABA/ICS, 3.160 LABA only	HR 1,01 (95% CI 0,93-1,08)
Lee et al 2013	Case-crossover study	186.018 pneumonia	ICS alone: aOR 1,73 (95% CI 1,64–1,83) ICS/LABA: aOR 0,63 (95% CI: 0,61–0,66)

11.2.1.1.1. Mogelijke rol van het type en de dosis van ICS bij het optreden van pneumonie bij COPD

De verhoging van het risico op pneumonie is moeilijk te berekenen en hangt waarschijnlijk af van de relatieve dosis van de gebruikte steroïden. Het type ICS lijkt geen rol te spelen, maar er bestaan geen gerandomiseerde studies die de verschillende types moleculen met elkaar vergelijken. Uit meta-analyses zou blijken dat meer gevallen van pneumonie geassocieerd zijn met behandeling met fluticason dan met de behandeling met budesonide, maar er is ook een groot aantal meta-analyses waarin dit verschil niet werd aangetroffen (EMA PRAC 2016, Kew 2014). Zelfs al worden geen duidelijke verschillen opgemerkt tussen de moleculen, lijkt het er toch op dat het optreden van pneumonie samenhangt met de dosis van de ICS (te interpreteren volgens de gelijkwaardigheid van de gemelde dosissen overigens) (Suissa 2013b, Yawn 2013). Maar niet in alle studies werd deze dosisafhankelijkheid opgemerkt. Dit impliceert waarschijnlijk dat formuleringen met hogere dosissen ICS per definitie meer gevallen van pneumonie zouden opleveren (opmerking van de deskundige).



11.2.1.2. Effecten van ICS op de keel en de huid van patiënten met COPD

Deze ongewenste effecten behoren niet tot de ernstige complicaties maar worden hier vermeld omdat ze waarschijnlijk leiden tot een verminderde therapietrouw bij de patiënten die hier last van hebben. Op het vlak van NKO zijn de gebruikelijke ongewenste effecten dysfonie (stemstoornis), orofaryngeale candidose en faryngitis. Deze ongewenste effecten variëren sterk in de studies (want de manier om de diagnose ervan te stellen varieert ook sterk) (Buhl 2006). Er lijkt een correlatie te zijn met de toegediende dosis topische steroïden. Waarschijnlijk is de inhalatietechniek (DPI, pMDI, grootte van de deeltjes, ...) van belang bij de frequentie van het optreden van deze effecten. Hoewel deze ongewenste effecten klinisch frequent worden opgemerkt bij het gebruik van hoge dosissen ICS, worden weinig ongewenste effecten voor de huid (ecchymoses, ...) gemeld in de klinische studies. De deskundige heeft geen aanwijzingen aangaande de frequentie van deze ongewenste effecten in de populatie behandelde patiënten.

11.2.1.3. Risico op cataract bij patiënten die worden behandeld met ICS

Dit ongewenst effect is bijzonder moeilijk te onderzoeken omdat ze waarschijnlijk slechts na enkele tijd optreedt. Er bestaan weinig studies die deze problematiek werkelijk bestudeerd hebben. Een retrospectieve studie toonde geen verschillen aan tussen patiënten die al dan niet werden behandeld met mometasonfuroaat of fluticasonpropionaat gedurende een jaar (Maspero 2014). Een retrospectieve studie met patiënten uit 4 grote gerandomiseerde en gecontroleerde studies toont een verhoging van het risico aan met 25% per 1.000 µg van gelijkwaardig beclometason (Weatherall 2009).

11.2.1.4. Risico op diabetes bij patiënten die worden behandeld met ICS

Er bestaan retrospectieve studies over dit onderwerp (O'Byrne 2012, Suissa 2010). De resultaten tonen geen significante tendens op meer diabetes bij patiënten met COPD die worden behandeld met budesonide (O'Byrne 2012). Een retrospectieve studie gebaseerd op een zeer ruim cohort (Suissa 2010) toonde echter aan dat hooggedoseerde ICS (> 1.000 µg fluticason of gelijkwaardig) geassocieerd worden met een hogere waarschijnlijkheid op het optreden van type 2-diabetes. Deze studie maakte geen onderscheid tussen patiënten met astma of COPD.

11.2.1.5. Risico op botbreuken gekoppeld aan het gebruik van ICS

Er kunnen slechts weinig studies over dit onderwerp worden aangetroffen en het zijn dan altijd retrospectieve studies omwille van de lengte van de blootstellingsduur die nodig is voor het ontwikkelen van dit type ongewenste effecten. Bijvoorbeeld, een meta-analyse toonde aan dat het risico op niet-vertebrale fracturen proportioneel toeneemt met de dosissen van de ICS (Weatherall 2008). Patiënten met ernstige astma of ernstige COPD hebben lagere botmassa's, maar er kan geen onderscheid worden gemaakt tussen de effecten van de inname van orale steroïden en die van ICS.



11.2.1.6. Aangetoonde systemische effecten van ICS

Omdat behandelingen met ICS systematisch de productie van cortisol op het niveau van de bijnieren remmen, zijn er tekenen van systemische impregnatie aanwezig zelfs zonder dat klinische gevolgen optreden (Kowalski 2016). Dit moeten we in gedachten houden bij onze voorlopige beoordeling wat betreft de mogelijke ongewenste effecten op erg lange termijn.

11.2.1.7. Conclusie betreffende de ongewenste effecten van ICS

ICS zijn verantwoordelijk voor een aangetoonde verhoging van het aantal gevallen van pneumonie bij patiënten met COPD. Deze toename van het aantal gevallen van pneumonie is waarschijnlijk proportioneel aan de dosis van de toegediende ICS. Andere ongewenste effecten (cataract, diabetes, fracturen door osteoporose, ecchymoses en dunner worden van de huid) kunnen niet worden uitgesloten op basis van de beschikbare gegevens en worden alleen beschreven in retrospectieve of cohortstudies.

11.2.2. Ongewenste effecten van behandelingen met langwerkende bronchodilatoren (LAMA en LABA)

11.2.2.1. Mogelijke ongewenste effecten van bronchodilatoren uit de klasse van de LAMA (langwerkende muscarine-antagonisten)

Een meta-analyse (Singh 2011) wees op een verhoogd mortaliteitsrisico wanneer tiotropium wordt gebruikt onder de vorm van Respimat in vergelijking met placebo. Een gerandomiseerde en gecontroleerde studie met een duur van 4 jaar wees niet op overmatige mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met tiotropium toegediend onder de vorm van poeder (Tashkin 2008b) en een gerandomiseerde en gecontroleerde studie in parallele groepen met een duur van 2 jaar waaraan 17.135 patiënten deelnamen (zonder uitsluiting van patiënten die in het verleden al cardiovasculaire aandoeningen hadden) waarin tiotropium dat werd toegediend door middel van Respimat (5 µg) werd vergeleken met tiotropium dat werd toegediend door middel van HandiHaler (18 µg) kon geen verschillen aantonen op vlak van werkzaamheid of ongewenste effecten (Wise 2013). Recente meta-analyses bevestigen dat geen verschillen aangetoond kunnen worden (Cazzola 2017, Halpin 2015). Een retrospectieve studie die de ECG-gegevens hernam uit 4 gerandomiseerde gecontroleerde studies toonde geen wijziging aan in de groepen behandeld met tiotropium (de twee inhalatortypes) en placebo (Hohlfeld 2015). Een recente observationele studie toonde aan dat er geen verschil is in cardiovasculair risico tussen patiënten behandeld met tiotropium en LABA (meer dan 26.000 patiënten per groep) (Suissa 2017). Een review die de gegevens hernam van 35 studies toont geen verschil aan in termen van ernstige ongewenste effecten, met inbegrip van cardiovasculaire ongewenste effecten, tussen de groepen patiënten die werden behandeld met tiotropium en die werden behandeld met placebo (Halpin 2015). Het document GOLD 2017 vat samen dat tiotropium het cardiovasculaire risico niet verhoogt en dat er geen verschil is tussen de twee vormen (HandiHaler en Respimat) in termen van cardiovasculaire ongewenste effecten. Dit ontbreken van ernstige en significante ongewenste effecten van de LAMA's wordt bevestigd door gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect willen bestuderen van glycopyrronium, umeclidinium en aclidinium die niet overmatig veel ernstige ongewenste effecten vertonen.



De LAMA-klasse wordt 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.

11.2.2.2. Mogelijke ongewenste effecten van bronchodilatoren uit de klasse van de LABA (langwerkende bèta-agonisten)

Een retrospectieve studie op een cohort van patiënten die gehospitaliseerd waren voor hartritmestoornissen of die overleden waren door hartritmestoornissen heeft een bescheiden toename getoond van het risico op het optreden van hartritmestoornissen voor gevallen van ernstige COPD bij wie de behandeling met LABA (RR 4,5) recent was opgestart (Wilchesky 2012a). Deze gegevens werden bevestigd tijdens een studie met een groter cohort van 76.661 patiënten die leden aan COPD (Wilchesky 2012b). Een cohortstudie van 1 jaar die COPD-patiënten vergeleek die recent tiotropium of LABA hadden gekregen toonde geen significante verschillen in termen van cardiovasculaire voorvallen (Suisse 2017). Deze studie toonde aan dat de behandelingen met LABA geassocieerd werden met meer gevallen van pneumonie, maar het gaat hier erg waarschijnlijk over het effect van ICS die met LABA werden gecombineerd in deze populatie. De ongewenste effecten van de verschillende LABA's lijken vergelijkbaar te zijn.

Er zijn niet ernstige ongewenste effecten (palpaties, tachycardie, tremor, zenuwachtigheid) die de therapietrouw negatief kunnen beïnvloeden en het is moeilijk na te gaan hoe vaak deze optreden.

De behandelingen met langwerkende bronchodilatoren worden geassocieerd met weinig ernstige ongewenste effecten. Wat betreft de LAMA's wees een meta-analyse op het vermoeden van een toegenomen risico op cardiovasculaire ongewenste effecten bij het gebruik van tiotropium. Gerandomiseerde gecontroleerde studies en talrijke retrospectieve en observationele studies bevestigden echter dat de frequentie van cardiovasculaire ongewenste effecten vergelijkbaar was tussen de behandelde groepen en de placebogroepen en ook tussen de twee toedieningssystemen van tiotropium (HandiHaler en Respimat).

Twee recente cohortstudies lijken erop te wijzen dat er een geringe toename is van de frequentie van hartritmestoornissen bij patiënten die nieuw behandeld worden met LABA, maar dit gegeven werd niet bevestigd door een andere cohortstudie.

11.2.3. Diverse mogelijke ongewenste effecten

Ernstige mogelijke ongewenste effecten werden voornamelijk beschreven met kortwerkende bronchodilatoren en omvatten vaak hartritmestoornissen. Er zijn hierover geen nieuwe gegevens.



11.3. Wat besluit de jury?

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 corticosteroïden) 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 inhalatiecorticosteroïden (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 corticosteroïden maar wijst erop dat de farmaceutische industrie rekening heeft gehouden met deze gegevens door het verlagen van de dosissen van corticosteroïden 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 geïnhalerde 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.

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

Astma

Abbreviation	Guideline
ERS/ATS 2014 (Chung 2014)	The European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force - International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma, 2014.
GINA 2016	Global Initiative For Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.
NHG ASTMA 2015 (Smeele 2015)	Nederlands Huisartsen Genootschap – NHG-Standaard Astma bij volwassenen, 2015.
SIGN/BTS 2016	Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society – SIGN 153: British Guideline on the management of asthma, 2016.

COPD

Abbreviation	Guideline
AECOPD 2015 (Criner 2015)	American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society – Prevention of Acute Exacerbations of COPD, 2015.
GOLD 2017	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017.
NHG COPD 2015 (Snoeck-Stroband 2015)	Nederlands Huisartsen Genootschap – NHG-Standaard COPD, 2015.
VA/DoD 2014 (The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014)	The Department of Veterans Affairs/ the Department of Defense – VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014.

Referenties

Afkortingen COPD-studies

Naam van de studie	Referentie
FLAME	Wedzicha 2016
GLISTEN	Frith 2015
ILLUMINATE	Vogelmeier 2013
LANTERN	Zhong 2015
OTEMTO 1, OTEMTO 2	Singh 2015
SHINE	Bateman 2013
SPARK	Wedzicha 2013
SUMMIT	Vestbo 2016
TORCH	Calverley 2007
TRILOGY	Singh 2016a
TRISTAN	Calverley 2003a

(Aaron 2007) Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146:545-55.

(Agusti 2014) Agusti A, de Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *The European respiratory journal* 2014;43:763-72.

(Ahmed 2016) Ahmed S, Ernst P, Bartlett SJ, Valois MF, Zaihra T, Pare G, et al. The Effectiveness of Web-Based Asthma Self-Management System, My Asthma Portal (MAP): A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research* 2016;18:e313.

(Albert 2011) Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2011;365:689-98.

(Amayasu 2000) Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2000;84:594-8.

(Anderson 2015) Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011397.

(Anzueto 2009) Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *Copd* 2009;6:320-9.



(Artoisenet 2017) Artoisenet C. Observance thérapeutique des traitements inhalés. Consensusvergadering RIZIV 11 mei 2017

(Balkissoon 2012) Balkissoon R. Journal Club: A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. COPD: Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012;9:439-41.

(Bardelas 2012) Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 2012;49:144-52.

(Barnes 2015) Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. Respiratory care 2015;60:455-68.

(Bateman 2011) Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2011;128:315-22.

(Bateman 2013) Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. The European respiratory journal 2013;42:1484-94.

(Bel 2014) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. The New England journal of medicine 2014;371:1189-97.

(Benavides 2009) Benavides S, Rodriguez JC, Maniscalco-Feichtl M. Pharmacist involvement in improving asthma outcomes in various healthcare settings: 1997 to present. The Annals of pharmacotherapy 2009;43:85-97.

(Berkhof 2013) Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. Respiratory research 2013;14:125.

(Blasi 2010) Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. Pulmonary pharmacology & therapeutics 2010;23:200-7.

(Bourbeau 2008) Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. Thorax. 2008 Sep;63(9):831-8.

(Brocklebank 2001) Brocklebank D et al. : Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. Health Technol Assess. 2001 ; 5 ; 1-149



- (Broeders 2009) Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW. The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group 2009;18:76-82.
- (Broeders 2011) Broeders ME, Vincken W, Corbetta L, Group AW. The ADMIT series--Issues in Inhalation Therapy. 7. Ways to improve pharmacological management of COPD: the importance of inhaler choice and inhalation technique. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group 2011;20:338-43.
- (Brusselle 2013) Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013;68:322-9.
- (Brusselle 2015) Brusselle, G., D. Price, K. Gruffydd-Jones, M. Miravitlles, D. L. Keininger, R. Stewart, M. Baldwin, and R. C. Jones. 2015. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis. 10:2207-2217.
- (Brusselle 2017) Brusselle G. Astma : Commentaar van de deskundige. Consensusvergadering RIZIV 11 mei 2017
- (Bryant 2013) Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respiratory research 2013;14:109.
- (Buhl 2006) Buhl, R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 61, 518–526 (2006).
- (Buhl 2015a+b) Buhl R, Gessner C, Schuermann W, Foerster K, Sieder C, Hiltl S, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. Thorax 2015;70:311-9.
- (Burge 2000) Burge, P. S., P. M. Calverley, P. W. Jones, S. Spencer, J. A. Anderson, and T. K. Maslen. 2000. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. BMJ 320:1297-1303.
- (Busse 2001) Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2001;108:184-90.
- (Calverley 2003a) Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet (London, England) 2003;361:449-56.
- (Calverley 2003b) Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal 2003;22:912-9.



- (Calverley 2007) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2007;356:775-89.
- (Calverley 2013) Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:564-73.
- (Cameron 2012) Cameron E. Effects of azithromycin on asthma control, airway inflammation and bacterial colonisation in smokers with asthma: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:3965.
- (Cataldo 2017) Cataldo D. Usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de l'asthme et de la BPCO. Consensusvergadering RIZIV 11 mei 2017
- (Cazzola 2007) Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2007;20:556-61.
- (Cazzola 2017) Cazzola, M., Calzetta, L., Rogliani, P. & Matera, M. G. Tiotropium formulations and safety: a network meta-analysis. *Ther. Adv. Drug Saf.* 8, 17–30 (2017).
- (Celli 2014) Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg C, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014;145:981-91.
- (Chanez 2010) Chanez. Omalizumab-induced decrease of FcRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine* 2010.
- (Chevalier 2013) Chevalier P. L'estimation du NST: pièges. *Minerva* 2013;12:1.
- (Chung 2014) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014;43:343-73.
- (Chung 2014) Chung, K.F., S.E. Wenzel, J.L. Brozek, A. Bush, M. Castro, P.J. Sterk, I.M. Adcock, E.D. Bateman, E.H. Bel, E.R. Bleecker, L.-P. Boulet, C. Brightling, P. Chanez, S.-E. Dahlen, R. Djukanovic, U. Frey, M. Gaga, P. Gibson, Q. Hamid, N.N. Jajour, T. Mauad, R.L. Sorkness, and W.G. Teague. 2014. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 43:343-373.
- (Covelli 2016) Covelli H, Pek B, Schenkenberger I, Scott-Wilson C, Emmett A, Crim C. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol or tiotropium in subjects with COPD at cardiovascular risk. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016;11:1-12.
- (Criner 2015) Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147:894-942.



(D'urzo 2014) D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respiratory research* 2014;15:123.

(Decramer 2014) Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2:472-86.

(Dekhuijzen 2007) Dekhuijzen PNR et al. : The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy ; 1) The goals of asthma treatment : can they be achieved. *Prim Care Resp J* 2007 ; 16(6) ; 341-348

(Doherty 2012) Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, Knorr BA, Shekar T, Banerjee S, et al. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2012;7:57-71.

(Donohue 2005) Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *Copd* 2005;2:111-24.

(Donohue 2013) Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory medicine* 2013;107:1538-46.

(Donohue 2015) Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respiratory medicine* 2015;109:870-81.

(Donohue 2016) Donohue JF, Soong W, Wu X, Shrestha P, Lei A. Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: Results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. *Respiratory medicine* 2016;116:41-8.

(Dransfield 2013) Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:210-23.

(Dransfield 2014) Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, LaForce CF, Locantore N, Pistolesi M, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respiratory medicine* 2014;108:1171-9.

(DTB 2017) DTB. An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *Drug and therapeutics bulletin* 2017;55:2-5.

(D'Urzo 2011) D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011 Dec 7;12:156.



(EMA 2016) European Medicines Agency. Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data - Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016.

(Evans 2015) Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2015: Cd011437.

(Farne 2015) Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2015: Cd008989.

(Ferguson 2008) Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. Respiratory medicine 2008;102:1099-108.

(Foster 2014) Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2014;134:1260-8 e3.

(Foster 2016) Foster JM et al. General practitioner-delivered adherence counseling in asthma: feasibility and usefulness of skills, training and support tools. J Asthma. 2016;53(3):311-20.

(Frith 2015) Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. Thorax 2015;70:519-27.

(Fukuchi 2013) Fukuchi Y, Samoro R, Fassakhov R, Taniguchi H, Ekelund J, Carlsson LG, et al. Budesonide/formoterol via Turbuhaler(R) versus formoterol via Turbuhaler(R) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: phase III multinational study results. Respiriology (Carlton, Vic) 2013;18:866-73.

(Garcia-Aymerich 2007) Garcia-Aymerich J et al. Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission. Respir Med. 2007 Jul;101(7):1462-9.

(Garcia-Cardenas 2016) Garcia-Cardenas V et al. : Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes : a systematic review. Eur Respir J 2016 ; 47 ; 1134-43

(GINA 2016) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016.

(Girerd 2001) Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse Med. 2001 June;30(21):1044-1048.

(GOLD 2017) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -2017 Report. 2017.



(GOLD 2017) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -2017 Report. 2017.

(GSK 2006) GSK. SCO100470. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, 24-week study to compare the effect of the salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250mcg, with salmeterol 50mcg both delivered twice daily via the DISKUS/ACCUHALER inhaler on lung function and dyspnoea in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). GlaxoSmithKline Clinical Trials Register (<http://ctr.gsk.com>) 2006.

(GSK) GSK. A multicentre, randomised, double-blind, double dummy, parallel group 12-week exploratory study to compare the effect of the fluticasone/salmeterol propionate combination product (SERETIDE™) 50/500mcg bd via the DISKUS™/ACCUHALER™ inhaler with tiotropium bromide 18 mcg od via the Handihaler inhalation device on efficacy and safety in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

(Hahn 2006) Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. PLoS clinical trials 2006;1:e11.

(Hahn 2012) Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM 2012;25:442-59.

(Halpin 2015) Halpin, D. M., Dahl, R., Hallmann, C., Mueller, A. & Tashkin, D. Tiotropium HandiHaler((R)) and Respimat((R)) in COPD: a pooled safety analysis. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 10, 239–259 (2015).

(Hanania 2003) Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. Chest 2003;124:834-43.

(Hanania 2011a) Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Annals of internal medicine 2011;154:573-82.

(Hanania 2011b) Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. Respiratory medicine 2012;106:91-101.

(He 2009) He J. Clinical impacts of azithromycin on lung function and cytokines for asthmatic patients. Fudan University Journal of Medical Science 2009;36:719-22.

(Hohlfeld 2015) Hohlfeld, J. M. et al. Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: A combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials. Int. J. Clin. Pract. 69, 72–80 (2015).

(Holgate 2004a+b) Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2004;34:632-8.



- (Hoshino 2011) Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* (Carlton, Vic) 2011;16:95-101.
- (Hoshino 2014) Hoshino M, Ohtawa J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology* (Carlton, Vic) 2014;19:403-10.
- (Hui 2016) Hui CY, Walton R, McKinstry B, Jackson T, Parker R, Pinnock H. The use of mobile applications to support self-management for people with asthma: a systematic review of controlled studies to identify features associated with clinical effectiveness and adherence. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA* 2016.
- (Humbert 2005) Humbert, M., R. Beasley, J. Ayres, R. Slavin, J. Hebert, J. Bousquet, K. Beeh, S. Ramos, G. Canonica, S. Hedgecock, H. Fox, M. Blogg, and K. Surrey. 2005. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 60:309 - 316.
- (INNOVATE 2005) Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
- (Iribarren 2016) Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study of moderate-to-severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016.
- (Janssens 2017) Janssens W. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de behandeling van COPD en astma bij de volwassene. Consensusvergadering RIZIV 11 mei 2017
- (Jarab 2012) Jarab AS et al. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm*. 2012 Feb;34(1):53-62.
- (Jung 2012) Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respiratory medicine* 2012;106:382-9.
- (Juniper 1994) Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of clinical epidemiology* 1994;47:81-7.
- (Juniper 1999) Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal* 1999;14:902-7.
- (Kalberg 2016) Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, Newlands A, Fahy WA. Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drugs in R&D* 2016;16:217-27.



(Kamada 1993) Kamada AK, Hill MR, Ikle DN, Brenner AM, Szefer SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1993;91:873-82.

(Kardos 2007) Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:144-9.

(Kerstjens 2012a+b) HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1198-207.

(Kerstjens 2015a+b) Kerstjens HAM, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respiratory Medicine* 2015.

(Kerwin 2013) Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mug; 100/25 mug) on lung function in COPD. *Respiratory medicine* 2013;107:560-9.

(Kew 2014) Kew, K. M. & Seniukovich, A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst. Reviews* (2014). doi:10.1002/14651858.CD010115.pub2. Copyright

(Kew 2015a) Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011438.

(Kew 2015b) Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd002997.

(Kew 2016a) Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd011721.

(Kew 2016b) Kew KM, Nashed M, Dulay V, Yorke J. Cognitive behavioural therapy (CBT) for adults and adolescents with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;9:Cd011818.

(Khdour 2009) Khdour MR et al. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;68(4):588-98.

(Kostadima 2004) Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *The European respiratory journal* 2004;23:714-7.

(Kowalski 2016) Kowalski, M. L., Wojciechowski, P., Dziewonska, M. & Rys, P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis. *Allergy asthma Proc.* 37, 9–17 (2016).



- (Kraft 2002) Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-8.
- (Kunz 2015) Kunz LI, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.
- (Lanier 2009) Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:1210-6.
- (Lapperre 2009) Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2009;151:517-27.
- (Lareau 2010) Lareau SC, Yawn BP. Improving adherence with inhaler therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Nov 24;5:401-6
- (Laube 2011) Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *The European respiratory journal* 2011;37:1308-31.
- (Lee 2016) Lee SD, Xie CM, Yunus F, Itoh Y, Ling X, Yu WC, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology (Carlton, Vic)* 2016;21:119-27.
- (Leiva-Fernandez 2014) Leiva-Fernandez J, Leiva-Fernandez F, Garcia-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of a multifactorial intervention on therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled trial. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:70.
- (Li 2016) Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy, asthma & immunology research* 2016;8:319-28.
- (Magnussen 2014) Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2014;371:1285-94.
- (Mahler 2002) Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1084-91.
- (Mahler 2012) Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.



- (Mahler 2015) Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;192:1068-79.
- (Maleki-Yazdi 2014) Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respiratory medicine* 2014;108:1752-60.
- (Martinez 2013) Martinez, F. J., et al. (2013). "Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mug) improves lung function in COPD: a randomised trial." *Respir Med* 107(4): 550-559.
- (Martinez 2015) Martinez, F. J., P. M. Calverley, U. M. Goehring, M. Brose, L. M. Fabbri, and K. F. Rabe. 2015. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe COPD uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 385:857-866.
- (Maspero 2014) Maspero, J. et al. Appraisal of lens opacity with mometasone furoate/formoterol fumarate combination in patients with COPD or asthma. *Respir. Med.* 108, 1355–1362 (2014).
- (Massanari 2010) Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;125:383-9.
- (Matthé 2015) Matthé et al. : Points de vue des médecins généralistes et des pneumologues sur l'entretien d'accompagnement de nouvelle médication pour les patients asthmatiques : une enquête qualitative. *Journal de Pharmacie de Belgique* 2015 ; 4 ; 8-17
- (Milgrom 2001) Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:36.
- (Molimard 2017) Molimard M, Raherison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J.* 2017 Feb 15;49(2).
- (Morisky 1986) Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986 Jan;24(1):67-74.
- (Moullec 2012) Moullec G, Gour-Provencal G, Bacon SL, Campbell TS, Lavoie KL. Efficacy of interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in adult asthmatics: Impact of using components of the chronic care model. *Respiratory medicine.* 2012 Sep;106:1211-25.
- (Nannini 2012) Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012:Cd006829.
- (Nannini 2013) Nannini Luis J, Poole P, Milan Stephen J, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.



(NCT00096954) Unknown. NCT00096954. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of Omalizumab (Xolair) in Atopic Asthmatics With Good Lung Capacity Who Remain Difficult to Treat (EXACT).

(NCT01007149) Unknown. NCT01007149. A 16-Week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Effect of Omalizumab on the Expression of Fc ϵ RI Receptors of Blood Basophils and Dendritic Cells in Patients With Severe Persistent Non-Atopic Asthma, Uncontrolled Despite Optimal Therapy.

(Ni 2015) Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS one* 2015;10:e0121257.

(Nieuwlaat 2014) Nieuwlaat R et al. : Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; Issue 11. Art. No : CD000011

(Ninane 2017) Ninane V. BPCO : Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus les monothérapies ? Consensusvergadering RIZIV 11 mei 2017

(Normansell 2014) Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd003559.

(O'Byrne 2012) O'Byrne, P. M. et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir. Med.* 106, 1487–1493 (2012).

(O'Donnell 2006) O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.

(Oba 2016) Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016 Jan;71(1):15-25.

(Ohar 2014) Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiratory research* 2014;15:105.

(Ohta 2009) Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, Study G. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology (Carlton, Vic)* 2009;14:1156-65.

(Ohta 2014) Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S. Once-daily tiotropium respimat® is well tolerated and efficacious over 52 weeks in Japanese patients with symptomatic asthma receiving inhaled corticosteroids (ICS $\pm$ long-acting B2-agonist (LABA): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;189:A1311.

(Ohta 2015) Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat(R) Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in



Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PloS one* 2015;10:e0124109.

(Olivera 2016) Olivera CM, Vianna EO, Bonizio RC, de Menezes MB, Ferraz E, Cetlin AA, et al. Asthma self-management model: randomized controlled trial. *Health education research* 2016;31:639-52.

(Ortega 2014) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014;371:1198-207.

(Paggiaro 2014) Paggiaro P, Halpin DMG, Buhl R, Engel M, Zubek V, Blahova Z. Tiotropium Respimat add-on to inhaled corticosteroids improves lung function in patients with symptomatic mild asthma: results from a phase III trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133:AB4.

(Paggiaro 2016) Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova Z, et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2016;4:104-13.e2.

(Pande 2013) Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD010398.

(Pascoe 2015) Pascoe, S., N. Locantore, M. T. Dransfield, N. C. Barnes, and I. D. Pavord. 2015. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with COPD: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir.Med.* 3:435-442.

(Pascoe 2016) Pascoe, S. J., D. A. Lipson, N. Locantore, H. Barnacle, N. Brealey, R. Mohindra, M. T. Dransfield, I. Pavord, and N. Barnes. 2016. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur.Respir.J.* 48:320-330.

(Pauwels 1999) Pauwels, R. A., C. G. Lofdahl, L. A. Laitinen, J. P. Schouten, D. S. Postma, N. B. Pride, and S. V. Ohlsson. 1999. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N.Engl.J.Med.* 340:1948-1953.

(Pavord 2012) Pavord, I.D., S. Korn, P. Howarth, E.R. Bleecker, R. Buhl, O.N. Keene, H. Ortega, and P. Chanaz. 2012. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 380:651-659.

(Peters 2010) Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2010;363:1715-26.

(Pinnock 2013) Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;347:f6070.



(Plaza 2016) Plaza V et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016 ; 29(2) : 142-152

(Powell 2015) Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd010834.

(Reiter 2013) Reiter, J., N. Demirel, A. Mendy, J. Gasana, E.R. Vieira, A.A. Colin, A. Quizon, and E. Forno. 2013. Macrolides for the long-term management of asthma – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy.* 68:1040-1049.

(Rennard 2009) Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-65.

(Rodrigo 2016) Rodrigo GJ, Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2016.

(Rodrigo 2017) Rodrigo, G. J. and H. Neffen. 2017. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 42:1-6.

(Rojas-Reyes 2016) Rojas-Reyes MX, Garcia Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd008532.

(Rossi 2014) Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *The European respiratory journal* 2014;44:1548-56.

(Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72

(Sanchis 2016) Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016;150:394-406.

(Sharafkhaneh 2012) Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respiratory medicine* 2012;106:257-68.

(Shoji 1999) Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, Hasegawa H, Nakagawa H, Amayasu H. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1999;29:950-6.

(SIGN/BTS 2016) British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline. 2016.



- (Siler 2015a+b) Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respiratory medicine* 2015;109:1155-63.
- (Siler 2016a+b) Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *Copd* 2016;13:1-10.
- (Sin 2008) Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:1207-14.
- (Singh 2011) Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342:d3215.
- (Singh 2014a) Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:178.
- (Singh 2014b) Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D, Kampschulte J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:43.
- (Singh 2015a) Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Gronke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory medicine* 2015;109:1312-9.
- (Singh 2015b) Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC pulmonary medicine* 2015;15:91.
- (Singh 2016a) Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;388:963-73.
- (Singh 2016b) Singh, D., N. Roche, D. Halpin, A. Agusti, J. A. Wedzicha, and F. J. Martinez. 2016. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of COPD. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 194:541-549.
- (Smeele 2015) Smeele I, Barnhoorn M, Broekhuizen B, Chavannes N, In 't Veen J, Van der Molen T, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (Derde herziening). 2015.
- (Snoeck-Stroband 2015) Snoeck-Stroband J, Schermer T, Van Schayck C, Muris J, Van der Molen T, In 't Veen J, et al. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:198-211.



- (SOLAR 2004) Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
- (Solèr 2001) Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *The European respiratory journal* 2001;18:254-61.
- (Spinewine 2010) Spinewine A et al. Continuité du traitement médicamenteux entre l'hôpital et le domicile. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé(KCE). 2010. KCE Reports 131B. D/2010/10.273/38
- (Strunk 2008) Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szefer SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;122:1138-44.e4.
- (Suisa 2010) Suisa, S., Kezouh, A. & Ernst, P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 123, 1001–1006 (2010).
- (Suisa 2013a) Suisa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.
- (Suisa 2013b) Samy Suisa, Valérie Patenaude, Francesco Lapi, P. E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 68, 1029–1036 (2013).
- (Suisa 2015) Suisa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83.
- (Suisa 2017) Suisa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events: A Population-Based Comparative Safety Study. *Chest* 2017;151:60-7.
- (Sutherland 2010) Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:747-53.
- (Szafranski 2003) Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2003;21:74-81.
- (Tan 2016) Tan DJ, White CJ, Walters JA, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;11:Cd011600.
- (Tashkin 2008a) Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68:1975-2000.



(Tashkin 2008b) Tashkin, D. P., B. Celli, S. Senn, D. Burkhart, S. Kesten, S. Menjoge, and M. Decramer. 2008. A 4-year trial of tiotropium in COPD. *N.Engl.J.Med.* 359:1543-1554.

(Tashkin 2009a) Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *Copd* 2009;6:17-25.

(Tashkin 2012) Tashkin DP, Doherty DE, Kerwin E, Matiz-Bueno CE, Knorr B, Shekar T, et al. Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2012;7:73-86.

(The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014) The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.

(The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014) The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.

(Tommelein 2014) Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *British journal of clinical pharmacology* 2014;77:756-66.

(Tran 2014) Tran N, Coffman JM, Sumino K, Cabana MD. Patient reminder systems and asthma medication adherence: a systematic review. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2014;51:536-43.

(Uzun 2014) Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:361-8.

(Van de Castele 2017) Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij COPD en astma in de ambulante zorg. Consensusvergadering RIZIV 11 mei 2017

(Vestbo 2016) Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;387:1817-26.

(Vincken 2010) Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2010;19:10-20.

(Vincken 2014) Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD



patients: the GLOW6 study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:215-28.

(Vogelmeier 2008) Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respiratory medicine* 2008;102:1511-20.

(Vogelmeier 2013) Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:51-60.

(Vogelmeier 2016) Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *The European respiratory journal* 2016;48:1030-9.

(Vogelmeier 2017) Vogelmeier, C. F., G. J. Criner, F. J. Martinez, A. Anzueto, P. J. Barnes, J. Bourbeau, B. R. Celli, R. Chen, M. Decramer, L. M. Fabbri, et al. 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 195:557-582.

(Wang 2014) Wang T. Clinical impacts of low-dose azithromycin on lung function and fraction of exhaled nitric oxide concentration in bronchial asthma. *Medical Innovation China* 2014;11:122-4.

(Weatherall 2008) Weatherall, M. et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin. Exp. Allergy* 38, 1451–1458 (2008).

(Weatherall 2009) Weatherall, M. et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 14, 983–990 (2009).

(Wechsler 2015) Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, Pace WD, Pencina MJ, Doros G, et al. Anticholinergic vs Long-Acting beta-Agonist in Combination With Inhaled Corticosteroids in Black Adults With Asthma: The BELT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:1720-30.

(Wedzicha 2008) Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:19-26.

(Wedzicha 2013) Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:199-209.

(Wedzicha 2014) Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, Paggiaro PL, Jones PW, Bonnet-Gonod F, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respiratory medicine* 2014;108:1153-62.



- (Wedzicha 2016) Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *The New England journal of medicine* 2016;374:2222-34.
- (Wei 2014) Wei L, Yang X, Li J, Liu L, Luo H, Zheng Z, et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *Journal of thoracic disease* 2014;6:656-62.
- (Welsh 2013) Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:Cd007891.
- (Welte 2009) Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:741-50.
- (Wilchesky 2012a) Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012;142:298-304.
- (Wilchesky 2012b) Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305-11.
- (Wise 2013) Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *The New England journal of medicine* 2013;369:1491-501.
- (Witek 2003) Witek TJ, Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *The European respiratory journal* 2003;21:267-72.
- (Xiao 2013) Xiao K. The study on effect of roxithromycin combined with budesonide in therapy in patients with asthma. *Guide of Chinese Medicine* 2013 11:119-20.
- (Yan 2008) Yan X. Clinical study on efficacy of roxithromycin combined with inhaled budesonide dry powder inhalation on asthma. *Chinese Journal of Pharmacology and Therapeutics* 2008;13:184-7.
- (Yasmin 2016) Yasmin F, Banu B, Zakir SM, Sauerborn R, Ali L, Souares A. Positive influence of short message service and voice call interventions on adherence and health outcomes in case of chronic disease care: a systematic review. *BMC medical informatics and decision making* 2016;16:46.
- (Yawn 2013) Yawn, B. P., Li, Y., Tian, H. & Zhang, J. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: A retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obs. Pulmon Dis* 8, 295–304 (2013).
- (Zhong 2012) Zhong, N., et al. (2012). "Efficacy and safety of budesonide/formoterol via a dry powder inhaler in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Curr Med Res Opin* 28(2): 257-265.



(Zhong 2015) Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease 2015;10:1015-26.

(ZuWallack 2014a+b) ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat((R)) and tiotropium HandiHaler((R)) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. International journal of chronic obstructive pulmonary disease 2014;9:1133-44.