

Infospot

Gebruik van geneesmiddelen bij COPD en astma in de ambulante zorg

April – Mei – Juni 2017



Inhoudstafel

Inleiding	2
I. Evolutie van het aantal patiënten in de voorbije 3 jaren	3
Aantallen patiënten in 2015, per subklasse	4
II. Omalizumab (XOLAIR)	7
III. Internationale vergelijking	8
IV. Addendum: Azithromycine gebruik	10
V. Bespreking en besluit	12
Referenties	12

Inleiding

Deze Infospot betreft het gebruik van respiratoire geneesmiddelen in België, ten laste van de Belgische ziekteverzekering. Het gaat om data afkomstig uit de Farmanet databank, die gegevens bevat over de terugbetaalde geneesmiddelenverpakkingen afgeleverd in openbare officina's. 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 afgeleverd in de openbare officina's) niet meegenomen. Voor redenen van overzichtelijkheid beperkten we ons tot de klasse van de geneesmiddelen bij bronchusobstructie (R03) en bespreken we slechts voor enkele subklassen de individuele moleculen. Orale en parenterale corticosteroiden, H1-antihistaminica en expectorantia werden terzijde gelaten.

De Farmanet databank bevat anonieme gegevens doch is wel voldoende gedetailleerd naar leeftijd en naar sequentieel gebruik van geneesmiddelen door eenzelfde patiënt. Dubbeltellingen van patiënten komen niet voor.

De ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code 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.

Uit de gegevens van de Farmanet-databank blijkt dat over een verloop van 10 jaar het aantal patiënten met bronchodilatantia is toegenomen met 50%. Dit roept vragen op over de doelmatigheid van deze vlot voor te schrijven medicatie. Gaat het steeds om bronchusobstructie?

I. Evolutie van het aantal patiënten in de voorbije 3 jaren

In de jaren 2013 – 2014 – 2015 namen 1,5 miljoen Belgen jaarlijks één of meerdere geneesmiddelen in uit de klasse van geneesmiddelen tegen bronchusobstructie, waarvan de ATC-code R03 is. De klasse R03 geneesmiddelen bevat de inhaleerbare beta2-agonisten, inhaleerbare anticholinergica, inhaleerbare corticosteroïden, xanthine-derivaten, leukotriënenreceptor-antagonisten en de monoclonalen omalizumab en mepolizumab.

Hun aantal patiënten stijgt jaarlijks: in het jaar 2004 nog 1,0 miljoen Belgen (gegevens van voor 2013 worden niet vermeld in de onderstaande tabel) en in het jaar 2015 1,5 miljoen Belgen. Op 10 jaar tijd is de totale patiëntenpopulatie toegenomen met 50 %.

Tabel 1 : Aantallen patiënten met geneesmiddelen tegen bronchusobstructie

ATC code		2013	2014	2015
R03	Geneesmiddelen tegen bronchusobstructie (TOTAAL)	1.460.600	1.462.059	1.527.022
R03AC	Beta2-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	omalizumab¹	476	568	1.064
R03DX09	mepolizumab²	0	0	0

SABA : Kortwerkende beta2-adrenergica ; LABA : Langwerkende beta2-adrenergica ; ICS : inhalatiecorticosteroïden ; SAMA : kortwerkende anti-muscarinica ; LAMA : langwerkende antimuscarinica
Bron: Farmanet

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

1. Omalizumab (XOLAIR) is sinds meerdere jaren vergoedbaar voor situaties van ernstig extrinsiek astma met aëro-allergenen. Sinds 01.06.2015 is omalizumab 150 mg eveneens vergoedbaar voor ernstige situaties van chronisch spontaan urticaria. Zie verder voor opsplitsing astma versus urticaria.
2. Mepolizumab (NUCALA) is vergoedbaar sinds 01.09.2016 voor situaties van ernstig astma.

Tabel 2 : RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen tegen bronchusobstructie				
RIZIV-kost geneesmiddelen tegen bronchusobstructie (miljoenen EURO)				
Code ATC		2013	2014	2015
R03	Geneesmiddelen tegen bronchusobstructie (TOTAAL)	194,6	189,5	189,6
“	Openbare apotheken	182,7	177,4	177,1
“	Ziekenhuisapotheken	11,9	12,1	12,5
Bron: Farmanet				

De uitgaven voor geneesmiddelen tegen bronchusobstructie zijn gedaald over de jaren, vooral door een prijzenpolitiek van lang bestaande geneesmiddelen in de openbare apotheek.

Aantallen 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 maximaal 90 DDD innamen (grosse modo 3 maand behandeling), hoeveel patiënten tussen de 90 en 360 DDD innamen (meer dan 6 à 9 maand behandeling) en hoeveel patiënten 360 DDD of meer innamen (volledig jaar behandeling). Om reden van beperkte relevantie werden niet alle subklassen overgenomen uit de Tabel 1. We lieten chromoglycaat, de xanthine-derivaten, de leukotriënenreceptor-antagonisten en mepolizumab terzijde.

Tabel 3: Kortwerkende beta2-adrenergica (SABA)						
2015	Aantallen patiënten met SABA (N)					
SABA ³	405.385					
salbutamol ⁴	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
Bron: Farmanet						

3. ATC-code R03AC02.

4. salbutamol : AIROMIR, NOVOLIZER SALBUTAMOL, SALBUTAMOL SANDOZ, VENTOLIN.

Tabel 4 : Langwerkende beta2-adrenergica (LABA)

2015	Aantallen patiënten met LABA (N)					
LABA⁵	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 ⁶	4.242					
formoterol ⁷	15.698					
indacaterol ⁸	34.944					
Bron: Farmanet						

Tabel 5 : Langwerkende beta2-adrenergica (LABA) in vaste associatie met inhalatiecorticosteroiden (ICS)

LABA+ICS ⁹	Aantallen patiënten met LABA + ICS (N)					
	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 ¹⁰	200.957					
formoterol + budésonide ¹¹	274.898					
formoterol + beclométasone ¹²	181.598					
vilanterol + fluticasone ¹³	61.138					
formoterol + fluticasone ¹⁴	22.237					
salmeterol + budesonide ¹⁵	0					
Bron: Farmanet						

Tabel 6: Kortwerkende beta2-adrenergica (SABA) in vaste associatie met kortwerkende antimuscarinica (SAMA)

2015	Aantallen patiënten met SABA + SAMA (N)					
SABA+SAMA¹⁶	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 ¹⁷	265.715					
salbutamol + ipratropium ¹⁸	70.102					
Bron: Farmanet						

5. Codes ATC R03AC12, R03AC13 en R03AC18.

6. salmeterol: SEREVENT.

7. formoterol: FORADIL, FORMAGAL, FORMOAIR, NOVOLIZER FORMOTEROL, OXIS.

8. indacaterol: ONBREZ.

9. Codes ATC R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK10, R03AK11 en R03AK12.

10. salmeterol + fluticasone: SERETIDE, SALMETEROL-FLUTICASONE CIPLA.

11. formoterol + budésonide: SYMBICORT, BUFOMIX.

12. formoterol + beclométasone: INUVAIR.

13. vilanterol + fluticasone furoate: RELVAR.

14. formoterol + fluticasone propionate: FLUTIFORM.

15. salbutamol + budésonide: ZEPHIRUS.

16. Codes ATC R03AL01 en R03AL02.

17. fenotérol + ipratropium: DUOVENT.

18. salbutamol + ipratropium: COMBIVENT, NEBU-IPRASOL.

Tabel 7 : Langwerkende beta2-adrenergica (LABA) in vaste associatie met langwerkende antimuscarinica (LAMA)						
2015	Aantallen patiënten met LABA + LAMA (N)					
LABA+LAMA ¹⁹	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 ²⁰	3.265					
indacaterol + glycopyrronium ²¹	14.715					
formoterol + aclidinium ²²	0					
olodaterol + tiotropium ²³	0					
Bron: Farmanet						

Hieronder verlaten we de subklassen met beta2-adrenergica als werkzaam bestanddeel en geven vooreerst de kortwerkende antimuscarinica (SAMA). Het is duidelijk dat de patiënten hieronder weergegeven eveneens beta2-adrenergica kunnen bijnemen, tijdelijk of op continue wijze. Deze losse associaties werden niet verder bestudeerd, doch zijn klinisch van relevantie.

Tabel 8 : Kortwerkende antimuscarina (SAMA)						
2015	Aantallen patiënten met SAMA (N)					
SAMA ²⁴	268.285					
ipratropium ²⁵	268.285					
	≤ 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
Bron: Farmanet						

Tabel 9 : Langwerkende antimuscarinica (LAMA)						
2015	Aantallen patiënten met LAMA (N)					
LAMA ²⁶	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 ²⁷	53.861					
aclidinium ²⁸	2.477					
glycopyrronium ²⁹	11.734					
umeclidinium ³⁰	308					
Bron: Farmanet						

19. ATC-codes R03AL03, R03AL04, R03AL05 en R03AL06.

20. vilanterol + umeclidinium: ANORO.

21. indicaterol + glycopyrronium: ULTIBRO.

22. formoterol + aclidinium: DUAKLIR, vergoedbaar sinds 01.04.2016.

23. olodaterol + tiotropium: SPIOLTO, vergoedbaar sinds 01.05.2016.

24. ATC-code R03BB01.

25. ipratropium: ATROVENT, NEBU-TROP.

26. ATC-codes R03BB04, R03BB05, R03BB06 en R03BB07.

27. tiotropium: SPIRIVA.

28. aclidinium: BRETARIS.

29. glycopyrronium: SEEBRI.

30. umeclidinium: INCRUSE.

Tabel 10 : Inhalatiecorticosteroïden (ICS) zonder nebulisatie

2015	Aantallen patiënten met ICS sjaar nébulisation (N)					
ICS sjaar nébulisation ³¹	67.163					
	≤ 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

Bron: Farmanet

Tabel 11: Inhalatiecorticosteroïden (ICS) met nebulisatie (suspensies)

2015	Aantallen patiënten met ICS met nebulisatie (N)					
ICS avec nébulisation ³²	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

Bron: Farmanet

II. Omalizumab (XOLAIR)

Sinds 01.06.2015 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 12 : Omalizumab

XOLAIR 75 mg en 150 mg	2013	2014	2015
Aantal patiënten	476	568	658
Aantal DDD ³³	116.438	141.741	177.520
RIZIV-kost (miljoen EUR)	4,8	5,9	6,8

Bron: Farmanet

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

31. ATC-codes R03BA01 beclometason, R03BA02 partim budesonide, R03BA05 partim fluticason propionaat, R03BA08 ciclesonide en R03BA09 fluticason furoaat.

32. ATC-codes R03BA02 partim budesonide en R03BA05 partim fluticason propionaat.

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

Tabel 13 : Omalizumab XOLAIR per leeftijdsgroep				
XOLAIR 75 mg en 150 mg Jaar 2015	< 12 jaar	13 – 18 jaar	19 – 40 jaar	> 40 jaar
Aantal patiënten	1	22	140	495
Nombre de conditionnements sur base du nombre de conditionnements par patient/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 EUR)	< 0,0	0,3	1,3	5,2
Bron: Farmanet				

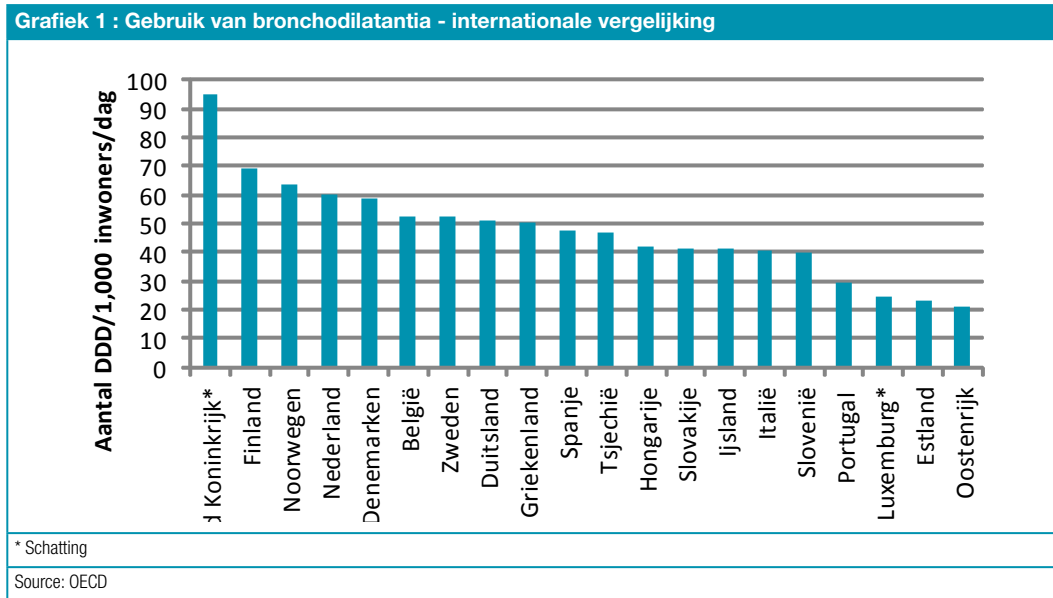
Verder onderzoek is lopend bij het Intermutualistisch Agentschap naar hospitalisatiegegevens (op anonieme wijze) van de patiënten behandeld met omalizumab. Dit onderzoek loopt op vraag van het Bureau van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen en het Kabinet van de Minister voor Sociale Zaken. Uit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

III. Internationale vergelijking

Op basis van de OECD-databank is het mogelijk de Farmanetdata uit België te vergelijken met verbruikscijfers uit andere landen. Het laatste jaar dat een internationale vergelijking toelaat, is het jaar 2014. Van de klasse van de bronchodilatantia (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 14 : Gebruik van bronchodilatantia - internationale vergelijking	
Bronchodilatateurs R03 Pays	Aantal DDD/1.000 habitants/jour
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
Source: OECD	



IV. 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 werkzaam bestanddeel. Vele generieken zijn vergoedbaar geworden in de loop van het jaar 2014.

Tabel 15 : Azithromycine

azithromycine 250-mg en 500-mg	2013	2014	2015
Aantal patiënten	218	4.898	11.690
Aantal DDD³⁴	2.800	121.430	615.380
RIZIV-kost (EUR)	3.386	143.899	593.907

Bron: Farmanet

34. 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 16 : Azithromycine per leeftijd		
azithromycine 250-mg en 500-mg Jaar 2015	≤ 40 jaar	> 40 jaar
Aantal patiënten	2.567	9.123
Aantal DDD avec le Aantal DDD/patient/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 (EUR)	113.321	480.586
Bron: Farmanet		

V. Bespreking en besluit

1. Op 10 jaar tijd is het gebruik van bronchodilatantia toegenomen van 10 % naar 15 % van de Belgische bevolking. Dit roept de vraag op of deze vorm van gemakkelijk voor te schrijven geneesmiddelen steeds wordt voorgeschreven in situaties van bronchusobstructie.
2. Subklassen met beta2-adrenergica

SABA (4 % van de 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) komt hier bovenop.
3. Subklassen zonder beta2-adrenergica

Wat volgt is een bespreking als zodanig, m.a.w. niet in relatie met gelijktijdig SABA of LABA gebruik. 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. 5 % van de bevolking neemt ICS, met een licht voordeel voor de preparaten zonder nebulisatie; hun gebruik is globaal voor een duur die korter is dan 6 maand per jaar.
4. Het gebruik van XOLAIR kent een opmars bij astmatici de voorbije jaren, met name bij ouderen die het chronisch injecteren.
5. Internationaal is het gebruik van bronchodilatantia (R03) in België zo hoog als in Scandinavië en Nederland. De Zuid-Europese landen kennen doorgaans een lager verbruik.
6. 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.

Verantwoordelijke uitgever: J. De Cock, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Realisatie: Dienst voor geneeskundige verzorging van het RIZIV

Grafisch design: Communicatiecel van het RIZIV

Foto: Verypics

Publicatiecatum: Juli 2017

Wettelijk depot: D/2017/0401/18