idoctor

Nr 5 - 2020

Accreditatie aangevraagd

Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Prof. dr. Gerard Koppelman

In dit nummer:

‘Ernstig astma’ bij kinderen is zeldzaam | Leren inhaleren is knap lastig
Cystic fibrosis: nieuwe ontwikkelingen | ILD bij kinderen: chILD

FASENRA is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten[1]

NIEUWE PUBLICATIE:
2 jaar follow-up veiligheid & effectiviteitsdata[5]
(BORA fase III studie)

Fasenra®

Power to reduce exacerbations[1-3]

Significante reductie van OCS gebruik[1,4]

FASENRA is de biological met **bijna-volledige depletie** van bloed eosinofielen **binnen 24 uur**[1]

Fasenra®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

1-5. Zie voor de verkorte bijsluiter en referenties elders in dit blad

AstraZeneca

NL-32229/Exp011002020

4
“Misschien kunnen we beter van astma’s dan van astma spreken”
Interview met:
Prof. dr. Gerard Koppelman

8
Nascholing
‘Ernstig astma’ bij kinderen is zeldzaam
Met medewerking van:
Drs. Cindy Hugen
Dr. Mariëlle Pijnenburg

16
Leren inhaleren is knap lastig
Met medewerking van:
Dr. Paul Hagedoorn

20
Cystic fibrosis: nieuwe ontwikkelingen
Met medewerking van:
Prof. dr. Kors van der Ent
Dr. Karin de Winter – de Groot

24
ILD bij kinderen: chILD
Met medewerking van:
Drs. Sanne Kloosterman
Dr. Brigitte Willemse
Dr. Suzanne Terheggen

Hoofdredactioneel

Heel graag deel ik met u in dit magazine recente inzichten over kinderlongziekten. Ernstig astma bij kinderen ligt mij na aan het hart. Astma dat bij kinderen ontstaat, is maar ten dele hetzelfde als astma dat bij volwassenen ontstaat. We kunnen daarom kennis over de oorzaken en behandeling van ernstig astma opgedaan bij volwassenen, niet zomaar bij kinderen toepassen. In een internationaal consortium hebben wij unieke erfelijke oorzaken gevonden voor astma bij kinderen en de komende jaren mogen wij in Groningen onderzoeken wat er in de basis anders is bij kinderen die astma ontwikkelen. Ik ben zeer blij met het nascholingsartikel van Cindy Hugen en Mariëlle Pijnenburg over belangrijke kwesties bij diagnostiek en behandeling van ernstig astma.
Maar niet alleen op het gebied van astma gebeurt veel. Voor CF geldt bijvoorbeeld dat er hoopgevende ontwikkelingen zijn voor nieuwe behandelingen. Kors van der Ent en Karin de Winter geven ons een inkijkje. En voor ILD bestaan landelijke initiatieven voor betere kennisdeling en zorg voor kinderen met deze zeldzame aandoening. Initiatiefnemers Sanne Kloosterman, Brigitte Willemse en Suzanne Terheggen delen hun plannen met ons.
Last but nog least neemt Paul Hagedoorn ons mee in het hardnekkig verkeerde gebruik van inhalatoren en wat daaraan ten grondslag ligt. Zijn recente onderzoek levert bruikbare resultaten op voor het verbeteren van inhalatorengebruik.
De kinderlongziekten ontwikkelt zich in een razend tempo. U leest in dit magazine over innovaties op het gebied van wetenschap, diagnostiek en behandeling van zeldzame en vaker voorkomende longziekten. Steeds vaker ontstaat voor kinderen met een ernstige longziekte een toekomstperspectief. Dit vraagt om samenwerking tussen kinder(long)artsen en longartsen, delen van elkaars kennis en expertise en een goede overgang van kinder- naar de volwassenzorg.

Gerard Koppelman
gast-hoofdredacteur

Colofon

Jaargang 3, nummer 5.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o), kinderartsen (i.o.) en verpleegkundig specialisten met BIG-registratie.
Oplage 1400 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Sleepboot 9a
3991 CN Houten
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Lynette Wijgergangs

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
IQVIA

Beeld
istock

@ 2020
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

Prof. dr. Gerard Koppelman,
hoogleraar Kinderlongziekten
Rijksuniversiteit Groningen en
kinderarts-pulmonoloog UMCG

Els Wiegant

“Misschien kunnen we beter van astma’s dan van astma spreken”

Hij is wetenschappelijk onderzoeker en kinderarts-pulmonoloog en noemt dat ‘de perfecte combinatie’. Niet zo verwonderlijk dus dat prof. dr. Gerard Koppelman met zijn onderwerpkeuze de volle breedte van de kinderlongziekten onder de aandacht wil brengen. Koppelman werkt in het UMCG, is programmaleider van het Groningen Research Instituut voor Astma en COPD (GRIAC) en hoogleraar Kinderlongziekten aan de Rijksuniversiteit Groningen.

In 2001 promoveerde Gerard Koppelman – cum laude – op de genetica van astma en atopie. Aanvankelijk wilde hij zich specialiseren in medisch onderwijs, maar toen hij klaar was met zijn studie geneeskunde, lonkte de wetenschap. Zijn promotie-onderwerp had hem direct in zijn greep. “Het is zo fascinerend om in een gebied van de wetenschap te werken dat zich de laatste jaren zó heeft ontwikkeld. Het heeft zich echt in mij vastgezet.”
In 2008 rondde Koppelman de opleiding tot kinderlongarts af. Over zijn keuze voor deze richting zegt hij: “Het gaat mij allereerst om de patiënt. Longziekten beginnen vaak al op kinderleeftijd en duren veelal een leven lang. Inhoudelijk vind ik het een interessant vakgebied omdat de ziekten zich afspelen op het raakvlak tussen omgevingsfactoren, hoe het lichaam daarop reageert en de erfelijke aanleg ervoor. Ik wil graag begrijpen waarom sommige kinderen zich ontwikkelen in de richting van astma en allergie.”

“Tegelijkertijd vind ik contact met kinderen en hun ouders leuk. Je leert ze kennen, moet een band creëren waarbinnen je ze goed kunt begeleiden. Dat gaat gepaard met communicatieve uitdagingen: je moet het vertrouwen winnen van zowel het kind als de ouders, en je weg vinden in de driehoeksverhouding tussen kind, ouders en jijzelf. Dat vind ik mooi.”
Daarbij is het een extra motivatie dat hij zelf een 19-jarige dochter met astma heeft. “Ik weet wat het betekent om in de rol van ouder te zitten. Natuurlijk kies je daar niet voor, maar het leert je wel iets over de afhankelijkheid die ouders en kinderen hebben van hulpverleners, en hoe fijn het is als je goed geholpen wordt. Ja, dat stimuleert me wel om mijn rol als arts nog beter te vervullen.”

Unieke oorzaken

Van de onderwerpen die hij voor dit magazine koos, ligt dat van de ernstig astma bij kinderen hem zeer na aan het hart. Koppelman was een van de leiders van een wereldwijd consortium dat onderzoek deed naar erfelijke oorzaken van astma die bij volwassenen ontstaat en astma die bij kinderen ontstaat. Volgens Koppelman wordt het steeds duidelijker dat astma die bij kinderen ontstaat, slechts voor een deel hetzelfde is als de astma die bij volwassenen ontstaat. “Soms is er overlap, maar in dit onderzoek zijn ook unieke oorzaken voor astma bij kinderen gevonden. Misschien kunnen we dus beter spreken van astma’s dan van astma. Het zijn aparte ziekten die, afhankelijk van het ontstaansmoment, verschillende oorzaken kunnen hebben. Dat is een groot inzicht dat we het afgelopen jaar hebben verworven.”
Dit inzicht heeft met name consequenties voor de ontwikkeling van medicijnen, legt Koppelman uit. “Elk nieuw medicijn voor kinderen wordt in eerste instantie ontwikkeld voor volwassenen. Is het voor hen effectief, dan wordt het getest op adolescenten, vervolgens op jongeren tussen de 6 en 12 jaar en zo voor steeds lagere leeftijden. De bevindingen van dit onderzoek laten zien dat medicijnen die voor de ene leeftijdsgroep werken, dat voor de andere misschien niet of minder doen. Dat zie je nu bij de nieuwe astmamedicatie, anti-IL-5. Dat werkt goed bij volwassenen, maar bij kinderen minder.”

Nieuwe technologie

Die verschillen benadrukken wat Koppelman betreft de noodzaak voor – translationeel (met een multi- en interdisciplinair karakter) – onderzoek naar ernstig astma bij kinderen. Zulk onderzoek gaat met ingang van volgend jaar plaatsvinden in ‘zijn’ GRIAC. Het onderzoeksprogramma gaat vier jaar duren en er zullen tachtig kinderen aan deelnemen.
“Wat we willen weten is: wat gaat er in de basis anders bij het kind dat astma ontwikkelt? Daartoe zullen we bij kinderen die om klinische redenen toch al een bronchoscopie krijgen, aanvullende materialen afnemen voor celkweek en -onderzoek.”
Het programma is redelijk uniek, benadrukt Koppelman, omdat het tot voor kort niet was toegestaan om invasief onderzoek bij kinderen te doen als zij daar zelf geen direct behandelbelang bij hebben. “Er is uitgebreid overleg geweest met onze

1 INHALATOR

ONDERHOUD[1]

ZO NODIG[1]

VERMIJDBARE ASTMA-EXACERBATIES VOORKOMEN[1]

REFERENTIES

1. SPC Symbicort® Turbuhaler®
2. 'The difference is' slaat op bewezen minder exacerbaties bij astma (Symbicort® 200/6 in vergelijking met budesonide 200 µg alleen (zie SPC))

THE DIFFERENCE IS[2]

Symbicort® Turbuhaler® is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd met een langwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist geschikt wordt geacht (stap 3-5 astmabehandeling)

NL-4401/Exp 31122020

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad

Symbicort®

Budesonide/ Formoterol

medisch-ethische commissie en we hebben advies ingewonnen bij patiënten en ouders. In nauwe samenwerking tussen kinderlongartsen, -allergologen en basaal onderzoekers willen we zo meer inzicht krijgen in het vroege ontstaan van astma. We hopen ook modellen te kunnen ontwikkelen waarmee we nieuwe medicijnen kunnen testen."

Koppelman draagt tevens bij aan de totstandkoming van de Human Cell Atlas. Doel van deze wereldwijde gemeenschap van wetenschappers, opgericht in 2016, is om alle cellen in gezonde en zieke lichamen in kaart te brengen, zowel van volwassenen als kinderen. Dit gebeurt met nieuwe technieken om elke individuele cel te onderzoeken, genaamd *single-cell sequencing*.
"Het afgelopen jaar hebben we door middel van *single-cell sequencing* aangetoond dat specifieke luchtweg-epitheelcellen bij volwassenen met astma een ander gen-expressiepatroon hebben dan bij gezonde mensen. Deze compleet nieuwe technologie gaan wij in ons onderzoek ook toepassen. Met behulp van de biopten willen we de gen-expressiepatronen van de luchtwegen bij kinderen met een longziekte beschrijven en zo een bijdrage leveren aan de internationale kennis op dit gebied. Het is een heel spannend en innovatief onderzoek, dat ons al veel heeft geleerd."

Groot verschil in kwaliteit van leven

Een ander onderwerp dat Koppelman wil belichten, zijn de vorderingen op het gebied van cystic fybrosis (CF). "Want die zijn er een voorbeeld van hoe je een persoonsgerichte behandeling mogelijk kunt maken op basis van de genetische gegevens van patiënten. Het laat zien dat innovaties ook bij een zeldzame ziekte tot mooie resultaten voor patiënten kunnen leiden. De nieuwe medicijnen zijn bij het grote publiek bekend omdat ze zo gigantisch duur zijn, maar het zijn prachtige middelen die voor heel veel patiënten een groot verschil in kwaliteit van leven kunnen maken. Op dit moment wordt in de CF-gemeenschap uitgekeken naar de introductie van de drievoudige behandeling van CF, die goed gaat werken voor de meest voorkomende mutaties die CF veroorzaken."
De ontwikkelingen op het gebied van CF laten volgens Koppelman bovendien zien dat samenwerken en data delen grote voordelen heeft. "In de acht expertisecentra voor CF is de zorg gecentraliseerd, worden kwaliteitsstandaarden geactualiseerd, landelijke afspraken gemaakt voor behandelingen en worden gegevens van patiënten gedeeld en gepubliceerd in de landelijke CF-registratie. Dat zijn mooie stappen die ertoe leiden dat het voor de patiënt niet uitmaakt waar die wordt behandeld. De zorg is overal goed."

> "Ik weet wat het betekent om in de rol van ouder te zitten.

Nog meer samenwerking

Samenwerking is ook een onderscheidend aspect in de ontwikkelingen rond interstitiële longziekten (ILD) bij kinderen. Deze ziekten zijn extreem zeldzaam, ze komen bij slechts een 100 tot 120 kinderen in Nederland voor. Een deel van de ziekten ontstaat uitsluitend bij kinderen, een ander deel ook bij volwassenen, legt Koppelman uit. Er is nog maar weinig over bekend.
Daarom vindt hij de samenwerking en registratie van deze ziekten zo belangrijk. Vanuit het Beatrix Kinderziekenhuis in Groningen (onderdeel van het UMCG), het Sophia kinderziekenhuis in Rotterdam en het Emma kinderziekenhuis in Amsterdam is de werkgroep chILD in het leven geroepen. Deze werkgroep is bezig een nieuw expertisecentrum, chILD-NL, op te richten. Daarnaast wil de werkgroep een landelijk register voor deze ziekten opzetten en de informatievoorziening voor patiënten en ouders verbeteren.
"Doel is natuurlijk om ervoor te zorgen dat de patiënt een *state-of-the-art* behandeling ontvangt en tevens de kans krijgt om deel te nemen aan internationale onderzoeken. We hebben in Groningen al veel – internationale – netwerken, mede omdat wij als enige in Nederland de kinderlongtransplantaties doen," zegt Koppelman.

Inhalatoren en voorzetkamers

Naast de meer wetenschappelijke onderzoeksonderwerpen heeft Koppelman ook nog een zeer praktisch onderwerp gekozen: de ontwikkelingen in de inhalatietechnologie. Koppelmans Groningse collega Paul Hagedoorn publiceerde enkele maanden geleden de resultaten van een vergelijkend 'warenonderzoek' naar verschillende inhalatoren en voorzetkamers, en de combinaties ervan.
"Er zijn de laatste jaren veel van deze middelen op de markt gekomen en in de praktijk worden ze als redelijk uitwisselbaar beschouwd. Het komt regelmatig voor dat een arts inhalator A voorschrijft en de apotheker B uitlevert. Uit het onderzoek van Paul blijkt dat er bij een verkeerde keuze, of een verkeerde combinatie, significant minder van het medicijn in de patiënt terechtkomt. Soms zelfs wel vier keer minder dan de bedoeling is. Dat kan dus betekenen dat patiënten die een slechte combinatie krijgen, het veel slechter doen dan nodig is. Een relevant onderzoek, vind ik, omdat het om iets gaat dat elke dag gebeurt, in de spreekkamer of bij de apotheek. Het laat ook zien dat zowel artsen als apothekers op de hoogte moeten zijn en blijven van wat de juiste combinaties zijn. Zodat we ook hierbij weer het beste voor de patiënt kunnen doen."

NASCHOLING

‘Ernstig astma’ bij kinderen is zeldzaam

Met medewerking van:
Drs. Cindy Hugen,
kinderarts Radboudumc

Dr. Mariëlle Pijnenburg,
kinderarts-pulmonoloog Erasmus MC

Eva Kneepkens

Samenvatting

Astma is een van de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen, maar slechts bij een klein deel van de kinderen is sprake van 'moeilijk behandelbaar' of 'problematisch ernstig' astma. Bij een nog kleinere groep gaat het om 'ernstig therapieresistent astma', maar dat is wel een heel complexe groep. Bij kinderen met ongecontroleerd astma (d.w.z. veel klachten en/of veel exacerbaties) spelen therapietrouw, blootstelling aan triggers, comorbiditeit en psychosociale factoren vaak een complicerende rol in de behandeling.

Bij therapieresistent astma kan een add-on behandeling met biologicals gegeven worden. Bij kinderen is hier nog relatief weinig ervaring mee. De overgang van kinderen met ernstig astma naar de volwassenenzorg (transitie) kan het beste tijdig gestart worden. Dat betekent onder andere dat de voorlichting steeds meer gericht zijn op de adolescent zelf in plaats van op de ouders. Vervolgens kan de kennismaking met de volwassenzorg starten. Dit alles laat zien dat astma, en in het bijzonder 'ernstig astma', om een persoonlijke aanpak vraagt.

.

Dit artikel is ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: **www.idoctoracademy.eu**

Leerdoelen

Na het lezen van dit nascholingsartikel weet u:

- Dat bij een klein deel van de kinderen met 'moeilijk behandelbaar' of 'problematisch ernstig' astma daadwerkelijk sprake is van 'ernstig therapieresistent astma' (oftewel 'ernstig astma');
- Welke vragen u kunt stellen bij elke step-up in de behandeling om 'moeilijk behandelbaar' of 'problematisch ernstig' astma van 'ernstig astma' te onderscheiden;
- Waarom een multidisciplinaire behandeling van kinderen met ernstig astma belangrijk is;
- Wat de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biologicals bij kinderen met ernstig astma zijn;
- Dat de voorbereidingen voor transitie naar de zorg voor volwassenen al vroeg moeten beginnen en uit verschillende fasen bestaan.

De medicamenteuze behandeling van kinderen met astma is gebaseerd op een hiërarchisch vijfstappenplan.[1] Bij de overgrote meerderheid bieden die stappen voldoende handvatten om de astmaklachten onder controle te krijgen.[2] Toch is er een kleine groep kinderen bij wie de symptomen en/of exacerbaties persisteren ondanks intensieve behandeling. De richtlijn spreekt dan van 'moeilijk behandelbaar' of 'problematisch ernstig' astma. Bij deze kleine groep kinderen slaat de astmabehandeling onvoldoende aan. Dit kan komen omdat:

1. **De diagnose astma niet klopt;**
2. **Er meer aan de hand is dan alleen astma (complicerende factoren of comorbidteit);**
3. **Er daadwerkelijk sprake is van 'ernstig therapieresistent astma' (oftewel: 'ernstig astma').**

Pas als de situaties genoemd onder punt 1 en 2 niet verklaren waarom de klachten onvoldoende onder controle zijn, dan spreekt de richtlijn van 'ernstig astma'.[1] In dit artikel komen enkele kwesties aan bod die bij de diagnostiek en behandeling van kinderen met ernstig astma een rol spelen, zoals starten van een biological en de overgang naar de volwassenenzorg (transitie).

Zeldzaam

Ernstig astma is bij kinderen zeldzaam. Een Nederlands onderzoek bij kinderen van 5 tot 17 jaar, verwezen naar een ziekenhuis vanwege ongecontroleerd astma ondanks een hoge dosis medicatie, liet zien dat er slechts in 3% sprake was van 'ernstig astma'.[2] Een Noorse studie vond een puntprevalentie van 0,5% ernstig astma onder 10-jarigen.[3] Die lage percentages geven duidelijk aan dat het behandelstappenschema voor de overgrote meerderheid van de kinderen met astma voldoende handvatten biedt om de klachten onder controle te krijgen.

Behandelstappenschema

De behandeling van kinderen met astma bestaat uit een medicamenteus hiërarchisch vijfstappenbehandelplan (zie figuur) en een niet-medicamenteus deel, want goede psychosociale ondersteuning en voorlichting kan soms meer verschil maken dan een medicatiewijziging. De huidige richtlijn 'Astma bij kinderen' (2013), van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), bespreekt beide behandelonderdelen.[1] Momenteel wordt deze richtlijn herzien. Overigens is deze Nederlandse richtlijn gebaseerd op de richtlijn van de British Thoracic Society (BTS) van 2012 en die is recent al wel geüpdatet (juli 2019).[4] Daarnaast publiceert de Global Initiative for Asthma (GINA) jaarlijks een reeks aanbevelingen. In de versie van 2019 staat ook een hoofdstuk over 'ernstig astma'.[5]

Deze richtlijnen en aanbevelingen gebruiken een vergelijkbaar hiërarchisch behandelschema, met her en der accentverschillen. Overigens zijn deze richtlijnen en aanbevelingen niet van toepassing op kinderen jonger dan 6 jaar. Bij hen spreekt men strikt genomen nog niet van de diagnose 'ernstig astma'. De behandeling van kinderen met ernstig astma valt in behandelstap 5 van de NVK-richtlijn: alle kinderen gebruiken al een hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus langwerkende bèta-agonisten (LABA) met of zonder leukotrieenreceptorantagonist (LTRA) daarbij.[1]

Behandeleffect monitoren

Het nauwlettend monitoren van het (medicamenteuze) behandeleffect is een essentieel onderdeel van de astmabehandeling. Dat geldt voor zowel volwassenen als kinderen. Toch verschillen de aandachtspunten tussen beide groepen wel enigszins. Zo krijgen sportbeoefening en schoolverzuim veel aandacht in het behandelplan bij kinderen met astma.[1]
Naast de klinische blik en eventueel aanvullend onderzoek – dat niet altijd kan bij jonge kinderen – kunnen vragenlijsten ook helpen om de astmaklachten te kwantificeren en te monitoren. Voor kinderen van 4 tot 11 jaar is de Childhood astma-controletest (C-ACT) beschikbaar. Die biedt een terugblik op de afgelopen vier weken via een 7-itemvragenlijst, deels door kinderen en deels door ouders ingevuld. De totaalscore loopt van 0 (slechte astmacontrole) tot en met 27 (optimale astmacontrole). Een score van 19 of lager duidt op ongecontroleerd astma.[6] Voor kinderen vanaf 12 jaar kan dezelfde astma-controletest als die voor volwassenen gebruikt worden.
Eerder onderzoek liet zien dat ouders de klachten vaak als minder ernstig inschatten dan hun kind (4 t/m 11 jaar), gemeten via de C-ACT.[7] Het is dus belangrijk om het kind zo mogelijk te betrekken bij de klachtenevaluatie.

Diagnose correct?

Als de klachten onvoldoende onder controle zijn, dan kan een step-up in het behandelschema nodig zijn. Voordat u hiertoe overgaat, is het belangrijk om altijd eerst de vraag te stellen: is de diagnose 'astma' correct? Dat wil zeggen: is er daadwerkelijk een keer een reversibele bronchus obstructie vastgesteld? Is er een positieve broncho-provocatietest? Zijn er echt objectieve kenmerken van astma bij deze patiënt aanwezig?
Zeker bij jonge kinderen, bij wie de diagnose 'ernstig astma' meestal nog niet gesteld kan worden, kunnen andere oorzaken aan de 'astma'-klachten ten grondslag liggen. Zo komt transient wheezing ('episodisch piepen') tijdens een virale luchtweginfectie regelmatig voor bij jonge kinderen, zonder dat er per se sprake is van astma.[8] Ook kunnen de klachten een uiting van een andere ziekte zijn, zoals primaire ciliaire dyskinesie of een vaatring die op de trachea drukt.
Wat de diagnostiek bij kinderen jonger dan 6 jaar extra ingewikkeld maakt, is dat aanvullend onderzoek vaak niet mogelijk is. Soms kan spirometrie bij kinderen van 4 tot 6 jaar betrouwbare resultaten opleveren,[1] mits uitgevoerd door een ervaren en betrokken longfunctieassistent gespecialiseerd in spirometrie bij kinderen.

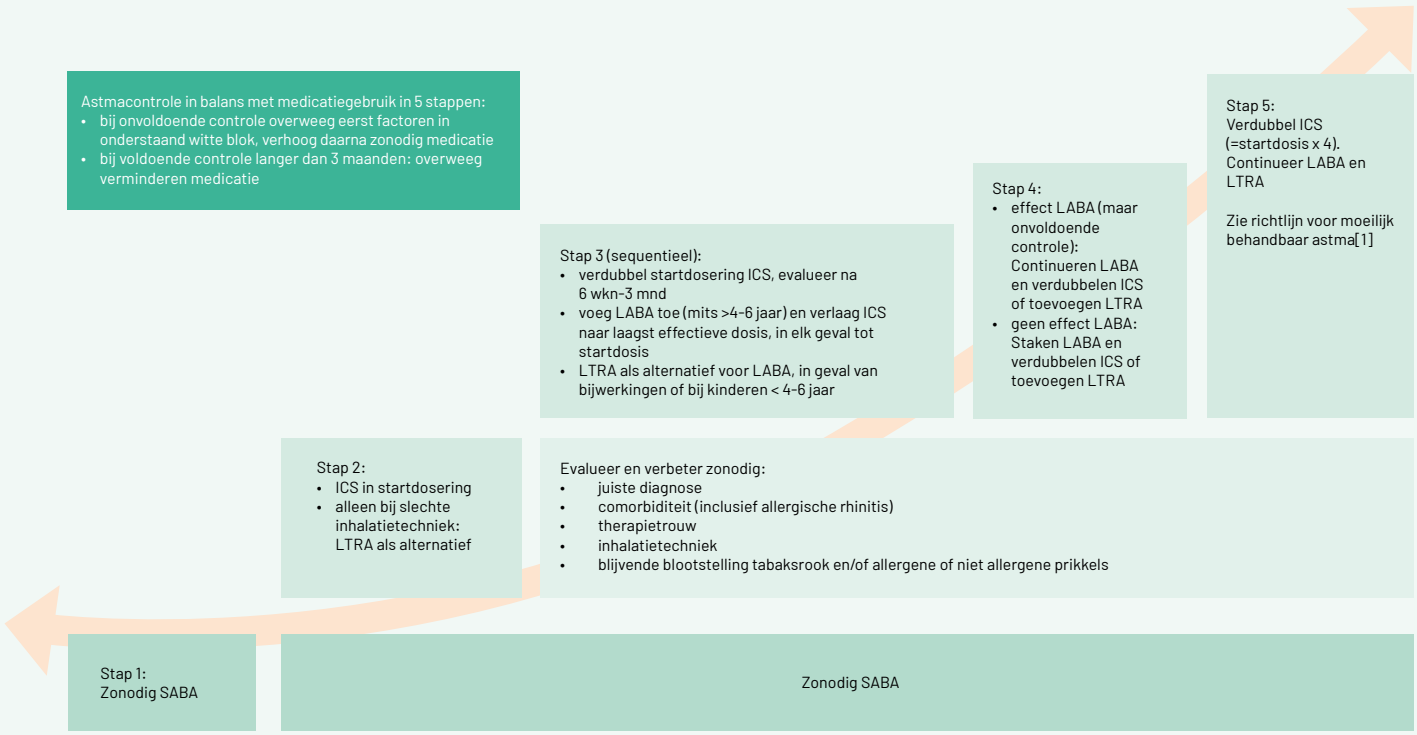
Complicerende factoren aanwezig?

Als de astma-diagnose correct is, dan is de volgende vraag bij elke step-up in het behandelschema: zijn er complicerende factoren aanwezig? Daarbij gaat het om: onvoldoende therapietrouw, onvoldoende inhalatietechniek, permanente blootstelling aan allergenen of niet-allergene prikkels (zoals tabaksrook) of aanwezigheid van comorbiditeit.[1] Belangrijke comorbiditeiten bij kinderen kunnen zijn: allergische rhinitis, oesofageale reflux – al staat ter discussie of dit echt een comorbiditeit is – obesitas en psychosociale factoren.[5]
Bij kinderen verklaren therapietrouw en psychosociale problemen vaak waarom astma 'moeilijk behandelbaar' of 'problematisch ernstig' is.[2] Onderzoek bij kinderen met astma (ongeacht ernst) liet zien dat psychosociale problemen vaak voorkomen, maar meestal niet aan het licht komen als alleen op klinische parameters en astma-controle gestuurd wordt.[9,10] Bij psychosociale problemen kan het gaan om problemen in het gezin, op school of studiekeuzestress. Maar ook problemen bij de ouders kunnen de behandeling van astma bij het kind compliceren, in het bijzonder gezondheidsproblemen bij de ouders. Bovendien kunnen psychosociale problemen ook de therapietrouw negatief beïnvloeden.
Het bovenstaande laat zien dat een multidisciplinaire aanpak en voorlichting essentiële onderdelen vormen van de behandeling van kinderen met (ernstig) astma.

Buiten de richtlijn

Als de diagnose 'astma' klopt en complicerende factoren zijn uitgesloten of zijn geoptimaliseerd en het astma desondanks onvoldoende onder controle is, dan is er waarschijnlijk sprake van 'ernstig therapieresistent astma'. Voor die kleine groep kinderen (indien 6 jaar en ouder) zijn enkele aanvullende, meer expertimentele add-on therapieën voorhanden.[1] Het gaat hier om geneesmiddelen zoals theofylline, langwerkende luchtwegverwijders (zoals tiotropium), azitromycine en biologicals bij allergisch ernstig astma.[5] Op die laatste medicatiegroep gaat dit artikel hier na nader in.

> “Psychosociale problemen komen vaak voor.



Bron: Richtlijn 'astma bij kinderen' van de NVK [1]

Allergisch astma

Bij kinderen van 6 jaar en ouder met *allergisch* astma, bij wie stap 4 tot onvoldoende controle van de klachten leidt, kan de kinder(long)arts een biological voorschrijven. Bij kinderen met astma is bij zo'n 80% sprake van allergisch astma,[11] dat percentage is veel hoger dan bij volwassenen.

Het onderscheid tussen de verschillende ontstekingspatronen, zoals eosinofiel of neutrofiel astma, is bij kinderen echter lastiger te maken dan bij volwassenen. Allereerst vanwege de beschikbare diagnostische technieken. Een bronchoscopie is een invasief onderzoek dat bij kinderen onder narcose plaatsvindt. Sputuminductie is een minder belastend alternatief, maar vereist speciaal-getraind personeel. Ten tweede blijkt het ontstekingsbeeld in de longen van een kind met ernstig astma niet stabiel te zijn.[12]

Stikstofmonoxide in de uitademingslucht (fraction of exhaled nitric oxide, FeNO) is verhoogd bij (allergisch) astma, en is een marker voor eosinofiel astma.[13] Ook bij andere atopische aandoeningen zoals allergische rhinitis kan FeNO verhoogd zijn. Met FeNO meet je maar één molecuul, als surrogaatmarker voor het ontstekingsbeeld in de longen. In Nederland vindt ook onderzoek plaats naar het meten van meerdere moleculen in de uitademingslucht.[14] Mogelijk geeft zo'n meting meer duidelijkheid over de ontstekingspatronen in de longen. Op basis van dat patroon kan mogelijk beter gedifferentieerd worden welke patiënten waarschijnlijk wel of geen baat van een bepaalde biological zullen hebben.

Biologicals

Op dit moment zijn omalizumab (anti-IgE) en mepolizumab (anti-IL-5) geregistreerd voor kinderen vanaf 6 jaar met allergisch astma. Een derde biological is mogelijk voor kinderen vanaf 12 jaar: dupilumab (inhibeert IL-4 en IL-13).[15] Nederlandse kinder(long)artsen schrijven deze medicijnen vooralsnog alleen op zeer kleine schaal voor.

Deze biologicals worden per injectie toegediend. Prikken zijn voor kinderen vaak een obstakel. Daarbij moeten ze hier telkens voor naar de dagbehandeling of polikliniek komen. Inmiddels kan de toediening bij een geselecteerde groep van kinderen ook thuis plaatsvinden door de introductie van injectiepennen. Desalniettemin start de kinder(long)arts de behandeling wel in het ziekenhuis op. Hier leren het kind en de ouders onder toezicht van een longverpleegkundige te injecteren. Pas als dat een aantal keer goed is gegaan, dan kan de behandeling thuis voortgezet worden, zo nodig onder begeleiding van een videoconsult.

Momenteel ontbreken (behalve voor omalizumab) langetermijnuitkomsten van zowel werkzaamheid als veiligheid – van de behandeling met biologicals bij kinderen met astma. Daarom is het de vraag hoe lang een behandeling met biologicals eigenlijk voortgezet moet worden.

Onderzoeksgegevens over kortetermijneffecten, waaronder bijwerkingen, zijn wel voorhanden, maar die komen (behalve voor omalizumab) uit klinische studies die voornamelijk volwassen patiënten hebben geïncludeerd en enkele kinderen

> Transitie naar volwassenzorg vraagt om goede samenwerking.

vanaf 12 jaar. De onderzoeksresultaten worden dus geëxtrapoleerd naar kinderen vanaf zes jaar.
Het ontbreken van onderzoeksresultaten die representatief zijn voor kinderen, maakt de behandeling van kinderen met biologicals extra ingewikkeld. Daarom heeft de European Respiratory Society (ERS) een Clinical Research Collaboration opgericht die een Europese database met gegevens van kinderen met ernstig astma opzet. Op termijn kunnen deze databasegegevens helpen om meer kinderen in klinische studies te includeren.[16]

Transitie

De NVK-richtlijn adviseert kinder(long)artsen om tijdig voorbereidingen te treffen voor een goede transitie naar de volwassenenzorg, onafhankelijk van de ernst van de klachten.[1] De ernst is meestal wel bepalend voor het vervolgtraject. Een kind bij wie de astmaklachten al langere tijd onder controle zijn met een stabiele dosis medicijnen en die weet wat hij of zij moet doen indien de klachten toenemen, die kan meestal door de huisarts begeleid worden. Terwijl een kind met ernstiger astma bij de kinder(long)arts thuishoort.
Voorbereiding van de transitie van een kind met ernstig astma richting de volwassenenzorg kan grofweg in twee fasen worden opgedeeld. Allereerst is het belangrijk dat adolescenten steeds meer de regie en verantwoordelijkheid krijgen over hun astma-behandeling. Op jonge leeftijd is voorlichting voornamelijk op de ouders gericht. Die focus verschuift geleidelijk naar het kind naarmate dat ouder wordt.[1] Loslaten kan voor ouders heel lastig zijn, zeker als hun kind vaak opgenomen is geweest en misschien zelfs op de intensive care heeft gelegen.

Daarna gaat een fase in waarin de kinder(long)arts de circa 17-jarige voorbereidt op de overgang naar de longarts. Idealiter wordt de patiënt eerst als casus ingebracht tijdens een algemeen overleg tussen kinder(long)artsen en longartsen. Dat is ook een moment om te evalueren: zitten we op de goede weg qua behandeling? Zien we iets over het hoofd? Vervolgens sluit de longarts een keer aan tijdens het consult met de kinder(long)arts voor een kennismaking met de adolescent. Na de transitie, schuift de kinder(long)arts aan tijdens het eerste consult bij de longarts. Dat heet een 'warme overdracht'.
Echter de praktijk is vaak grilliger. Mogelijk verhuist de 17- of 18-jarige naar een andere stad, bijvoorbeeld om te studeren, en wordt de astmazorg in een ander ziekenhuis voortgezet. Bovendien is het belangrijk om de tijd tussen het verzoek tot overname van behandeling (verwijsbrief kinder(long)arts) en de daadwerkelijke behandelovername (eerste consult bij longarts volwassenenzorg) zo kort mogelijk te houden. Want als kort na de 18e verjaardag een exacerbatie optreedt dan is behandeling op de kinderafdeling met bekende gezichten niet meer mogelijk, maar bij de volwassenenafdeling zijn de patiënt en diens ziektegeschiedenis waarschijnlijk nog niet bekend.
Op de website van 'op eigen benen' staat veel informatie over transitie van zorg voor kinderen met een chronische ziekte, zoals astma.[17]

Conclusie

'Ernstig astma' is weliswaar zeldzaam bij kinderen, maar de diagnostiek en behandeling is complex en tijdsintensief. Vooral de invloed van therapietrouw en psychosociale factoren op het verloop van de klachten is groot. Om die factoren boven tafel te krijgen en aan te pakken is een multidisciplinaire aanpak nodig. In sommige situaties kan een add-on behandeling met een biological uitkomst bieden. Op dit moment schrijven kinder(long)artsen deze geneesmiddelen nog maar op heel kleine schaal voor. Deze en andere verschillen maken de overgang naar de volwassenenzorg voor kinderen met astma groot. Daarom moet de transitie tijdig starten. Om die zo goed mogelijk te laten verlopen, is samenwerking met de volwassenenzorg van groot belang.

Casus

Hieronder volgt een casus om de informatie uit het artikel te illustreren aan de hand van de praktijk.

Reden van spreekuurbezoek

In het najaar komt een zeventienjarige jongen op het spreekuur van de kinderlongarts. Ondanks twee prednisolonstootkuren, naast zijn onderhoudsbehandeling voor astma, is hij na het afbouwen van de prednisolon alweer benauwd.

Relevante voorgeschiedenis

Als jong kind was hij al bekend met eczeem en graspollen- en schimmelallergie. Rond zijn elfde levensjaar kreeg patiënt ook de diagnose astma. Aanvankelijk waren er meerdere ziekenhuisopnames met astma-exacerbaties, waaronder een opname op de intensive care. Met goede astmamedicatie en instructie over wat te doen bij klachten, lukte het om de klachten onder controle te krijgen. Daarna ging het een aantal jaar redelijk goed met hem.

Tot dit voorjaar. Toen kreeg hij een aanval van benauwdheid op zijn bijbaantje, waar hij een beschimmelde koelkast schoon had gemaakt. Gezien zijn leeftijd werd er aandacht besteed aan de therapietrouw en het optimaliseren van de medicamenteuze behandeling. Desondanks bleven de astmaklachten bestaan. Bij een uitgebreid longfunctieonderzoek en CT-scan van de thorax werden geen afwijkingen gevonden. Wel waren er psychosociale problemen: kwakkelende gezondheid van moeder en relatieproblemen van de patiënt.

Aanvullend onderzoek

Nu het in het najaar niet lukt om de prednisolon af te bouwen, wordt verder onderzoek gedaan.

Tabel: Spirometrie (normaalwaarden Quanjer Gli 2012 en Zapletal).

Najaar										
		Pred	**PredLL**	**Pre**	**%Pred**	**Z-sc**	**Post**	**%Pred**	**Z-sc**	**%Rev**
VC MAX	L	4,65	3,77	3,90	84,00	-1,41	4,34	93	-0,59	11
FEV1	L	4,02	3,23	1,83	46,00	-4,43	2,42	60	-3,27	32
FEV.5	L			1,18			1,58			34
FEV 1% VC MAX	%	86,87	75,16	47,01	54,00	-4,20	55,91	64	-3,58	19
MEF 50	L/s	4,37	3,18	0,96	22,00	-5,76	1,54	35	-4,75	63
MEF 25	L/s	2,27	1,26	0,44	19,00	-4,03	0,77	34	-2,84	75
PEF	L/s	7,13	5,13	4,55	64,00	-2,57	5,51	77	-1,62	21
FIV1	L			2,64			3,67			39
FIV1%M	%			67,69			84,75			25

Begin van dat jaar										
		Pred	**PredLL**	**Pre**	**%Pred**	**Z-sc**	**Post**	**%Pred**	**Z-sc**	**%Rev**
Substance				Gem.w			Vento-lin			
VC MAX	L	4,51	3,66	4,39	97	-0,24	4,45	99	-0,12	1
FEV1	L	3,90	3,12	3,05	78	-1,80	3,13	80	-1,63	3
FEV.5	L			2,12			2,17			2
FEV 1% VC MAX	%	86,82	75,24	69,53	80	-2,32	70,39	81	-2,23	1
MEF 50	L/s	4,33	3,16	2,42	58	-3,26	2,52	58	-3,08	4
MEF 25	L/s	2,20	1,22	1,13	51	-1,86	1,08	49	-1,96	-4
PEF	L/s	7,07	5,08	7,55	107	0,35	7,4	105	0,24	-2
FIV1	L			3,35			4,18			25
FIV1%M	%			76,45			93,96			23

Andere relevante onderzoeksresultaten (najaar, deels onder prednisolongebruik)

FeNO was herhaaldelijk verhoogd (hoogst gemeten waarde was 105 ppb). Bloed: eosinofiele granulocyten was 0,0 x 10^9/L en totaal IgE was 128 kU/L. RAST-test was positief voor graspollen en schimmels, maar géén aanwijzingen voor allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA). Bij bronchoscopie werden geen anatomische afwijkingen waargenomen. Aspergillus-antigeen in BAL was rond de grenswaarde.

Beleid

In overleg tussen de kinder(long)artsen en longartsen werd besloten om de bestaande medicatie op te hogen naar high-dose voor volwassenen en, bij blijvende prednisolon-behoefte, een biological te starten. In dat geval zou gekozen worden voor dupilumab (anti-IL4 en anti-IL13), omdat er sprake is van allergisch, niet-eosinofiel fenotype astma met een verhoogde FeNO en eczeem.

Referenties

1. Richtlijn 'astma bij kinderen' van Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde, via website richtlijnendatabase: https://richtlijnendatabase.nl (geraadpleegd dec 2019).
2. de Groot EP, Kreggemeijer WJ, Brand PL. Getting the basics right resolves most cases of uncontrolled and problematic asthma. Acta Paediatr. 2015 Sep;104(9):916-21.
3. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. Allergy. 2008;63(8):1054–1060.
4. Website British Thoracic Society: https://www.brit-thoracic.org.uk (geraadpleegd dec 2019).
5. Website Global Initiative for Asthma: https://ginasthma.org (geraadpleegd dec 2019).
6. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 817–825.
7. Voorend-van Bergen S, Brackel H, Caudri D, et al. Assessment of asthma control by children and parents. Eur Respir J. 2013 Jan;41(1):233-4.
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995 Jan 19;332(3):133-8.
9. Tibosch M, Reidsma C, Landstra A, et al. An asthma-related quality of life instrument is unable to identify asthmatic children with major psychosocial problems. Eur J Pediatr. 2010 Dec;169(12):1495-501.
10. Tibosch M, de Ridder J, Landstra A, et al. Four of a kind: asthma control, FEV1, FeNO, and psychosocial problems in adolescents. Pediatr Pulmonol. 2012 Oct;47(10):933-40.
11. Boezen HM, Postma DS, Smit HA, et al. Wat is astma en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, website nationaal kompas: http://www.nationaalkompas.nl (geraadpleegd dec 2019).
12. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. Thorax. 2012 Aug;67(8):675-81.
13. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:CD011439.
14. Bannier MAGE, van de Kant KDG, Jöbsis Q, Dompeling E. Feasibility and diagnostic accuracy of an electronic nose in children with asthma and cystic fibrosis. J Breath Res. 2019 May 8;13(3):036009.
15. Website van het Farmaceutisch kompas: www.farmaceutischkompas.nl (geraadpleegd dec 2019).
16. Rusconi F, Fernandes RM, Pijnenburg MWH, et al.; The Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe (SPACE) ERS Clinical Research Collaboration: enhancing participation of children with asthma in therapeutic trials of new biologics and receptor blockers. Eur Respir J. 2018 Oct 18;52(4). pii: 1801665.
17. Website 'Op eigen benen': https://www.opeigenbenen.nu/ (geraadpleegd dec 2019).

Toetsvragen

1. **Het percentage kinderen met ernstig astma is in een ziekenhuispopulatie waarschijnlijk hoger/lager dan het percentage ernstig astma in de totale populatie van kinderen met astma?**
a. Hoger.
b. Lager.

2. **De Childhood astmacontroletest (C-ACT) is bedoeld voor kinderen van:**
a. 0 t/m 5 jaar
b. 4 t/m 6 jaar
c. 4 t/m 11 jaar
d. 6 t/m 11 jaar

3. **Spirometrie levert nooit betrouwbare resultaten op bij kinderen met astma jonger dan 6 jaar?**
a. Juist.
b. Onjuist.

4. **Een verhoogde waarde van stikstofmonoxide (FeNo) in de uitademingslucht is een surrogaatmarker voor eosinofiel astma.**
a. Juist.
b. Onjuist.

5. **Biologicals die momenteel in Nederland geregistreerd zijn voor de behandeling van kinderen vanaf 6 jaar met allergisch astma zijn:**
a. omalizumab en mepolizumab
b. mepolizumab en dupilumab
c. dupilumab en omalizumab

6. **De registratie van biologicals als behandeling voor kinderen met astma is gebaseerd op klinische studies waar kinderen vanaf 6 jaar inzitten?**
a. Juist
b. Onjuist

7. **De Childhood astmacontroletest (C-ACT) wordt ingevuld door:**
a. het kind en de ouder(s)
b. het kind en de arts
c. de ouder(s) en arts

8. **De tijd tussen het verzoek tot overname van behandeling (verwijsbrief kinder(long)arts) en de daadwerkelijke behandelovername (eerste consult bij longarts volwasenenzorg) kan het beste:**
a. zo kort mogelijk gehouden worden.
b. zo lang mogelijk gehouden worden.

9. **Gemiddeld genomen ligt het percentage allergisch astma bij kinderen met astma eerder richting de:**
a. 50%
b. 80%

10. **Allergische rhinitis komt wel/niet voor als comorbiditeit bij kinderen met astma?**
a. Niet.
b. Wel.

Dit artikel is ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: **www.idoctoracademy.eu**

ACHTERGROND

Leren inhaleren is knap lastig

Patrick Marx

Met medewerking van:
Dr. Paul Hagedoorn,
inhalatie technoloog Rijksuniversiteit Groningen

Samenvatting

Inhaleren van longmedicatie is om meerdere redenen moeilijk. Ouders en kind dienen goed geïnstrueerd te worden in de omgang met een inhalator. Zodra een kind zelfstandig gaat inhaleren is een nieuwe instructie nodig. Ook de inhalatiehulpmiddelen laten soms te wensen over. De hoeveelheid geïnhaleerd geneesmiddel kan een factor 2-4 te laag zijn door het gebruik van een verkeerde combinatie voorzetkamer en inhalator. Kinderen kunnen vanaf de leeftijd van 3-4 jaar het best zo snel mogelijk overstappen van een masker op een mondstuk. Daarnaast zijn er mogelijkheden om een kind met een dosisaerosol, als daar aanleiding toe is, om te zetten naar een droog poederinhalator.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u dat:

- De grote meerderheid van de patiënten zijn inhalator verkeerd gebruikt;
- Kinderen vaak vanaf de leeftijd van 3-4 jaar overweg kunnen met een mondstuk;
- Overzetten van masker op mondstuk de hoeveelheid geïnhaleerde medicatie verbetert;
- Er een factor 2-4 verschil zit in de geïnhaleerde hoeveelheid geneesmiddel afhankelijk van de combinatie voorzetkamer en inhalator;
- De meeste kinderen vanaf 6 jaar overweg kunnen met een droog poederinhalator;
- Ouderlijk toezicht op het inhaleren nodig blijft, ook al inhaleert het kind zelfstandig;
- Sommige pubers een voorzetkamer niet wenselijk vinden en deze dus niet gebruiken;
- Ouders moeten controleren of ze de voorgeschreven inhalator en voorzetkamer krijgen;
- De therapietrouw en ziektecontrole verbeteren na goede instructies;
- Bij gebruik van meerdere inhalatoren gekozen moet worden voor vergelijkbare devices om verwisseling van inhaleertechnieken te voorkomen.

Het inhaleren van medicatie lijkt makkelijk, maar is in werkelijkheid een zeer moeilijke opgave. Het gros van de patiënten gebruikt de inhalator verkeerd. Als ze het al goed doen, dan kan de inhalator of de voorzetkamer van grote invloed zijn op de behandeling. Aan de Rijkuniversiteit Groningen onderzoekt inhalatie technoloog Paul Hagedoorn alle aspecten van inhalatoren en hun gebruik. Het onderzoek levert voor de dagelijkse praktijk zeer bruikbare resultaten op.

Inhalerende hond

Een patiënt kreeg enkele jaren geleden een recept voor inhalatiemedicatie. Hij had er geen baat bij. Hij bleek echter niet zelf te inhaleren, maar liet het zijn hond doen. Deze anekdote presenteerden Groningse onderzoekers tijdens het jaarcongres van de *European Respiratory Society* in 2017.[1] De hond representeert een extreem voorbeeld van verkeerd inhalatorgebruik. Uit onderzoek van Hagedoorn en zijn collega's in het UMCG en het Martini Ziekenhuis blijkt dat maar liefst 92% van de gebruikers fouten maakt tijdens het gebruik van inhalatiemedicatie.
Amerikaans onderzoek over het inhalatorgebruik bij kinderen laat ook zeer bedroevende resultaten zien.[2] Hulpverleners moeten bij elke gelegenheid controleren of kinderen en ouders de inhalator nog goed gebruiken, is de conclusie.

Inhalatoren zijn grofweg in vier klassen te verdelen:

1. De dosisaerosol inhalator met voorzetkamer (met masker voor de jongste kinderen, met mondstuk zodra het kan).
2. De droogpoederinhalator (vanaf 6 jaar).
3. De vernevelaar met masker voor de jongste kinderen.
4. De soft mist inhalator (met masker voor de jongste kinderen).

Dosisaerosol inhalator

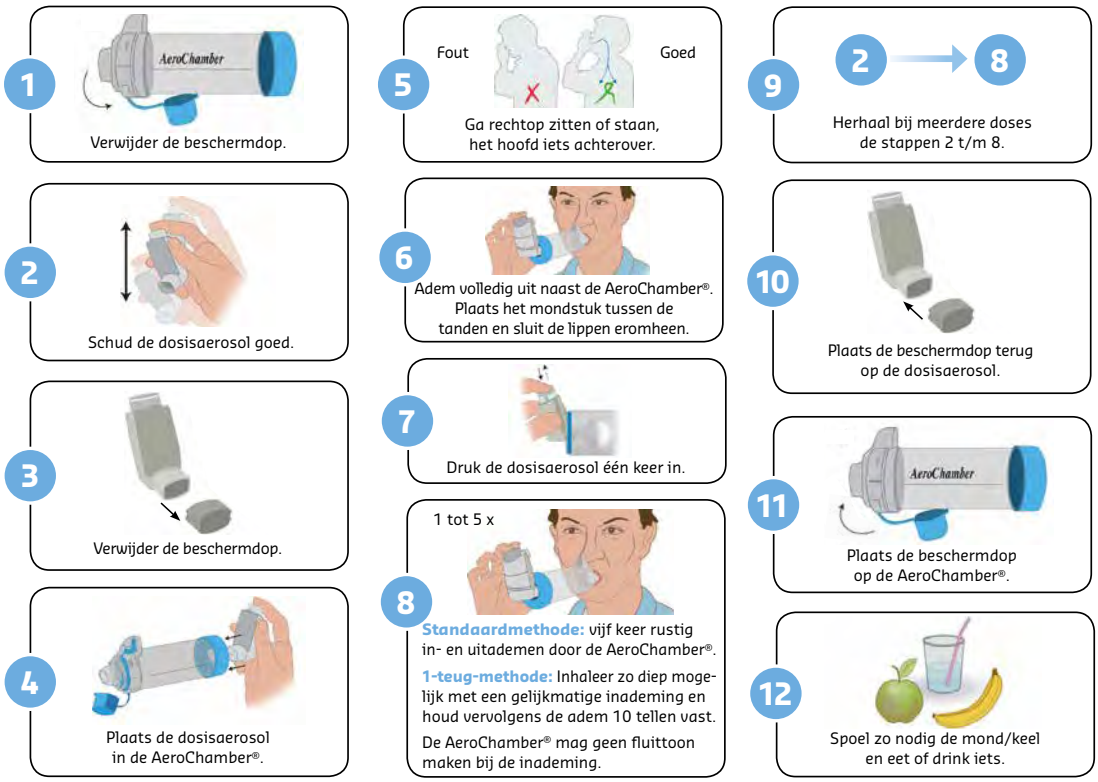
De jongste kinderen beginnen met een dosisaerosol inhalator in combinatie met een voorzetkamer en een gezichtsmasker waarbij ze 5-10 keer in- en uitademen. Kinderen vinden het masker vaak niet fijn, ze huilen en verzetten zich wat hun ademhaling en de aansluiting van het masker op het gezicht niet ten goede komt waardoor veel medicatie verloren gaat. Vaak zijn ze meer bezig met uitademen dan met inademen. Hoewel deze methode dus inefficiënt is, hebben we weinig goede alternatieven.

Zodra het kind ouder is, werkt een mondstuk beter dan een masker omdat het kind hiermee efficiënter geneesmiddel binnen krijgt en er geen onnodige verliezen optreden in het masker. Vaak wordt geïnstrueerd om 10 keer rustig in en uit te ademen in het masker. Zodra het kind in staat is om volledig uit te ademen, daarna rustig en diep in te ademen en vervolgens de adem 10 seconden vast te houden, werkt de combinatie van een kleine voorzetkamer met mondstuk met de één teug methode ook prima. Het kind trekt de voorzetkamer dan in één keer leeg. Echter, het is belangrijk pas over te stappen als het kind daadwerkelijk aan alle eisen voldoet (doorgaans vanaf 6 jaar).

Kwaliteit voorzetkamers

De kwaliteit van de voorzetkamer is van groot belang voor succesvol inhaleren. Recent raakten enkele inhalatoren uit patent en zien we een wildgroei op de markt van generieke inhalatoren en voorzetkamers. Vanuit de apothekers kwam de vraag of deze voorzetkamers allemaal even goed presteren. De Rijksuniversiteit Groningen voerde daarom een onafhankelijke vergelijkende studie met diverse voorzetkamers uit.[3] Er is gekozen voor twee dosisaerosolen aan beide uiteinden van het

Dosisaerosol AeroChamber® met mondstuk (voor volwassenen)



spectrum: één met een suspensie met een hoge uittreedsnelheid en relatief grote druppels en één met een oplossing met lage uittreedsnelheid en kleine druppels. Beide zijn getest met vijf verschillende antistatische voorzetkamers (wat het plakken van het geneesmiddel aan de kamer verhindert). Afhankelijk van het type voorzetkamer verschilt de hoeveelheid geneesmiddel dat een kind binnenkrijgt met een factor twee. Hoewel de voorzetkamers allemaal antistatisch zijn, verschilt de mate waarin ze antistatisch zijn. Dat is heel kwalijk, want de voorzetkamer is een medisch hulpmiddel dat iedereen zonder nadenken gebruikt.

Uit de studie blijkt verder dat bij de inhalator met een hoge uittreedsnelheid en met relatief grote druppels meer verlies in de voorzetkamer optreedt dan bij de inhalator met een lage uittreedsnelheid en kleine druppels. Ook dit veroorzaakt een factor twee verschil in de geïnhaleerde dosis. In het minst gunstige geval scheelt het dus een factor vier. We onderzochten overigens alleen de technische prestaties van de combinatie inhalator en voorzetkamer en niet de klinische relevantie van de gevonden verschillen. Echter, we zien dus dat het veranderen van voorzetkamer kan leiden tot een factor 2-4 reductie van de geïnhaleerde dosis.

Het is dus van groot belang dat een patiënt die is ingesteld op een combinatie van inhalator en voorzetkamer niet zomaar van inhalator of voorzetkamer verandert. Jammer genoeg gebeurt dit in de praktijk wel omdat bijvoorbeeld de apotheek een andere combinatie afgeeft. Het is daarom zinvol de patiënt en zijn ouders goed te laten controleren of ze de juiste materialen krijgen.

Droog poederinhalator

In tegenstelling tot wat menige arts denkt, kunnen de meeste kinderen vanaf 6 jaar met een droog poederinhalator overweg. We onderzochten dit bij kinderen met cystic fibrosis in de leeftijd van 4-14 jaar.[4] Vaak lopen kinderen tot in de puberteit rond met een dosisaerosol in combinatie met een voorzetkamer. Uiteindelijk gebruiken ze dat "grote" ding niet meer. De uittreedsnelheid van een dosisaerosol is echter zo hoog, dat je de aerosol onmogelijk met je ademhaling kunt bijhouden. Daarnaast is een voorzetkamer noodzakelijk om de invloed van de hand/long coördinatie weg te nemen. Dus, zonder voorzetkamer komt het geneesmiddel op de verkeerde plaats terecht. Kijk daarom tijdig welke inhalator bij de levensstijl van het kind past en switch eventueel naar een droog poederinhalator.

Instructie

Goed gebruik van een inhalator valt of staat met een goede instructie. Het voorlezen van de bijsluiter is géén goede instructie! De zorgverlener moet de tijd nemen om het gebruik van de inhalator uit te leggen. Samen met de Inhalatie Medicatie Instructie School (www.stichtingIMIS.nl) en de internationale

Inhalator Research Workgroup (www.irwstudy.com) inventariseerden we waaraan een goede instructie moet voldoen. Dit begint al bij de arts die uitlegt waarom instructie zo belangrijk is. De instructeur legt vervolgens het gebruik van de inhalator uit door het een keer voor te doen en door het de patiënt of ouders het zelf te laten doen. Uitleg waarom iets gebeurt, is daarbij heel belangrijk. Je ademt eerst diep uit om plaats te maken voor het geneesmiddel. Er past immers niks meer in een long die al vol lucht zit. Afhankelijk van de geselecteerde inhalator inhaleer je krachtig of juist rustig en houd je de adem na het inhaleren tien seconden vast omdat de aerosol- of poederdeeltjes de tijd nodig hebben om uit te zakken, anders adem je ze weer uit. (Grote deeltjes vallen sneller dan kleine (0,75 vs 0,03 mm/s). Iemand die na twee seconden uitademt, kan afhankelijk van de deeltjesgrootte de helft van de ingeademde dosis verliezen). Tot slot laat de instructeur het kind of de ouder inhaleren waarbij deze aan de instructeur uitlegt hoe en waarom deze elke stap doet.

Goed instrueren helpt. Enkele jaren geleden ontwikkelde stichting IMIS patiëntenkaarten met per type inhalator grafische uitleg over het gebruik. Deze kaarten zijn getest bij patiënten. [5] Waar aanvankelijk 8% van de mensen goed inhaleerde, deed na instructie met de kaarten 85% het goed. Kregen de patiënten alleen een standaardinstructie, dan deed 57% het goed. Het gebruik van de instructiekaart leidde tot een significant betere ziektecontrole. Ook de website van de LAN (www.inhalatorgebruik.nl) kan hierbij behulpzaam zijn.

Zelfstandig inhaleren

Uiteindelijk willen kinderen zelf de inhalator vasthouden en gebruiken. Het is belangrijk dat de ouders erbij blijven en er op toe zien dat het goed gebeurt. Maar al te snel rent een kind al inhalerend de trap af omdat het tijd is om naar school te gaan. Het is overigens belangrijk dat niet de ouders maar de hulpverlener het kind leert zelfstandig met de inhalator om te gaan.

Een ander veel voorkomende bron van fouten treedt op bij mensen die meer dan één inhalatiegeneesmiddel met meerdere technieken gebruiken, bijvoorbeeld een dosisaerosol en een droog poederinhalator, of twee inhalatoren met een verschillende interne weerstanden. Vergissingen liggen dan voor de hand. Zoek daarom bij het toevoegen van inhalatiegeneesmiddelen naar inhalatoren die op dezelfde manier te gebruiken zijn. Sinds kort is een zorgwaaier beschikbaar waarmee je makkelijk per geneesmiddel overeenkomstige inhalatoren kunt zoeken (zie afbeelding).

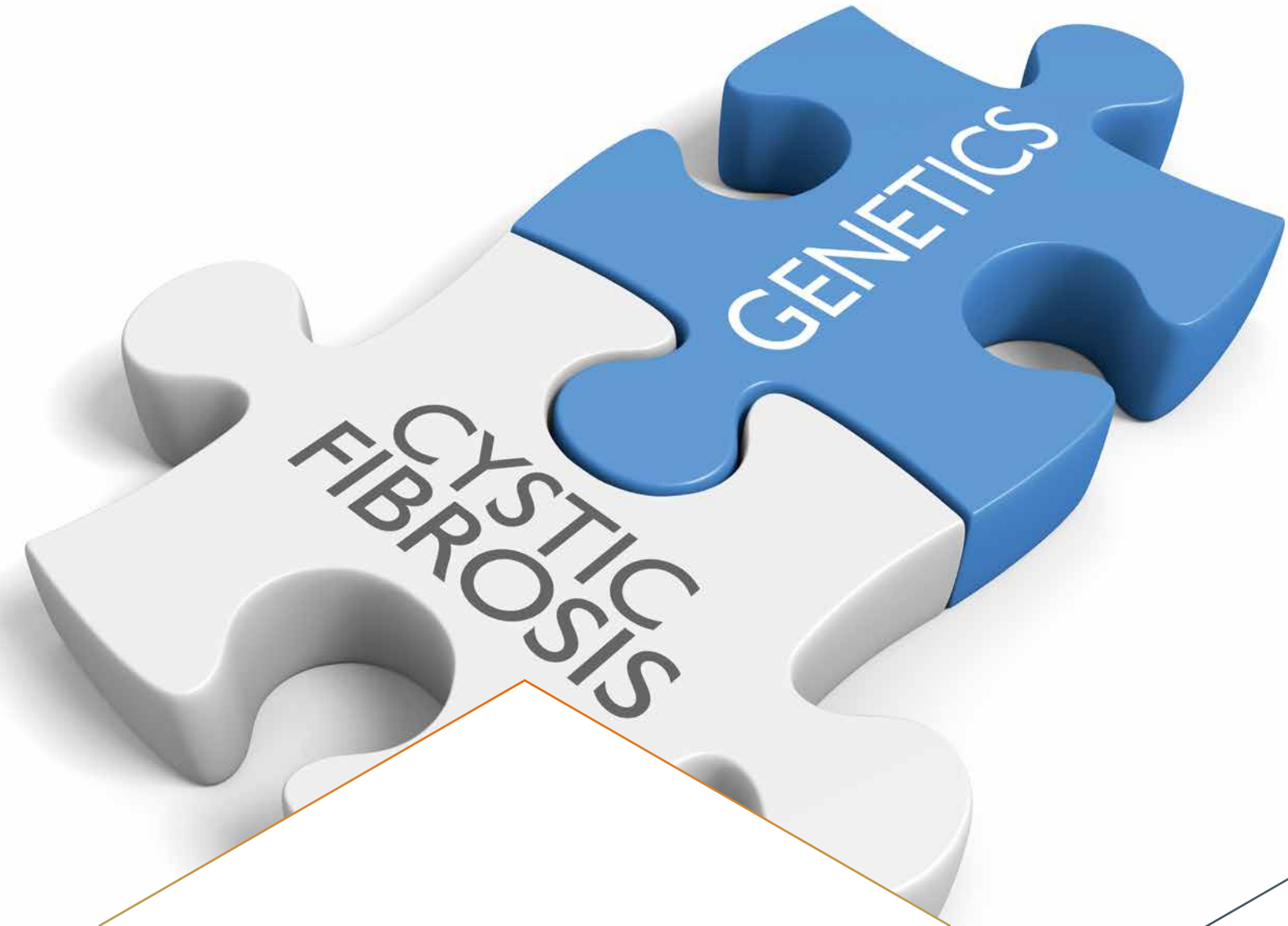
> “Het gros van de patiënten gebruikt de inhalator verkeerd.

Toekomst

Inhalatiemedicatie blijft een van de hoekstenen van de behandeling van kinderen met een longziekte zoals astma of CF. Er is nog één en ander te verbeteren aan de manier waarop patiënten inhaleren. De huidige trend bij jongeren, die geen bijsluiter willen lezen maar een video met uitleg willen zien, dwingt ons om ook ons voorlichtingsmateriaal aan te passen. Ook wordt er gewerkt aan slimme inhalatoren die communiceren met een app. Ze geven aan wanneer het tijd is om te inhaleren en houden bij of dit ook daadwerkelijk gebeurt. In Zuid-Holland en Groningen loopt inmiddels de ACCEPTANCE studie die onderzoekt of een slimme inhalator in de huisartsenpraktijk leidt tot betere therapietrouw en ziektecontrole bij astma.[6] We blijven de ontwikkelingen nauw op de voet volgen, zodat onze kennis over optimaal gebruik van inhalatiemedicatie steeds verder verbetert.

Referenties

1. Metting E, Hagedoorn P, Schokker S, et al. The curious incident of the inhaler using dog and other remarkable inhaler technique stories from real-life clinical practice. An IRW study. European Respiratory Journal. 2017;50:PA3888.
2. Gillette C, Rockich-Winston N, Kuhn JA, et al. Inhaler Technique in Children With Asthma: A Systematic Review. Acad Pediatr. 2016;16(7):605-15.
3. Hagedoorn P, Bawary W, Frijlink HW, Grasmeijer F2. A comparative analysis of changes in pMDI drug dose delivery before and after detergent coating using five antistatic valved holding chambers. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;S2213-2198(19)30847-5.
4. Lexmond AJ, Hagedoorn P, Frijlink HW, et al. Prerequisites for a dry powder inhaler for children with cystic fibrosis. PLoS One. 2017;12(8):e0183130.
5. Kemerink A, Steenhuis LH, Klemmeier TJ, et al. Inhalation technique education in asthma or COPD: the value of a visual instruction card. European Respiratory Journal. 2016;48:PA5006.
6. van de Hei SJ, Poot CC, Meijer E, et al. Effectiveness and acceptability of a smart inhaler asthma self-management programme: a cluster RCT study protocol. 2019; European Respiratory Journal. 2019;54:PA3995



ACHTERGROND

Cystic fibrosis: nieuwe ontwikkelingen

Marijke van Oosten

Met medewerking van:
Prof. dr. Kors van der Ent,
kinderlongarts in het UMC Utrecht

Dr. Karin de Winter – de Groot,
kinderlongarts in het UMC Utrecht

Samenvatting

Cystic fibrosis is een autosomaal recessieve aandoening die in verschillende organen tot uiting komt. De ziekte is niet te genezen en behandeling heeft jarenlang enkel bestaan uit symptoombestrijding en profylactische maatregelen. Sinds de ontdekking van de genetische oorsprong van de ziekte is ingezet op de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Daardoor zijn de laatste jaren medicijnen beschikbaar gekomen, waardoor voor een deel van de patiënten een betere kwaliteit van leven en een langere overleving te realiseren is. De ontwikkelingen staan echter niet stil. In Nederland zijn onderzoekers bezig met nieuwe behandelstrategieën, waardoor straks misschien voor vrijwel alle CF-patiënten een behandeling beschikbaar is.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Welke nieuwe behandelingen beschikbaar zijn voor patiënten met cystic fibrosis;
- Voor welke patiëntgroepen deze behandelingen van toepassing zijn;
- Welke onderzoeken naar nieuwe innovatieve behandelstrategieën er lopen.

Cystic fibrosis (CF) is een autosomaal recessieve aandoening. Kenmerkend voor de ziekte zijn long- en spijsverteringsproblemen, welke leiden tot (chronische) longontsteking met afnemende longfunctie, groeiachterstand en vroegtijdig overlijden. De ziekte is niet te genezen. Met de huidige (symptomatische) behandelingen hebben kinderen met de ziekte een levensverwachting van ongeveer veertig jaar. De ontdekking van het gen dat CF veroorzaakt, heeft nieuwe behandelstrategieën mogelijk gemaakt die een betere kwaliteit van leven en langere levensverwachting mogelijk maken.

Pathofysiologie van CF

Patiënten met CF hebben mutaties in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*)-gen. Het eiwit waar dit gen voor codeert is een transmembraan ionenkanaal dat de transport van chloride (Cl^-) en bicarbonaat (HCO_3^-) over de apicale membraan van epitheelcellen in verschillende exocriene organen regelt. Mutaties in het *CFTR*-gen leiden tot een incorrect functionerend CFTR-eiwit en dus een verstoord transmembraan zout- en vloeistoftransport. Er zijn meer dan 2000 verschillende mutaties in het *CFTR*-gen geïdentificeerd, die ieder op een andere wijze de functie van het CFTR-eiwit beïnvloeden.[1] De F508del-mutatie komt verreweg het meest; ongeveer 90% van patiënten in de Westerse wereld heeft in ieder geval één zo'n mutatie in het *CFTR-gen*.[2]
Door verstoring van het transmembraan zout- en vloeistoftransport ontstaat er in de longen een ophoping van taai slijm wat leidt tot (chronische) longontsteking, herhaalde bacteriële infecties en uiteindelijk steeds verder verbindweefselen van de longen. In de pancreas resulteert het in exocriene pancreasinsufficiëntie met als consequenties maldigestie, malabsorptie en uiteindelijk gewichtsverlies. Uiteindelijk verslechtert ook de endocriene functie van de pancreas, waardoor diabetes ontstaat. Ook levercirrose of nasale polyposis kan optreden en mannen zijn onvruchtbaar. Longproblemen zijn wel verreweg de belangrijkste doodsoorzaak van patiënten met CF.[3]

Hielprikscreening en diagnose

Voorheen werd de ziekte bij kinderen pas ontdekt als zij zich met klachten bij een arts presenteerden, meestal in het eerste tot vijfde levensjaar. Voor CF geldt echter: hoe eerder de start van de behandeling; hoe beter de overleving en de kwaliteit van leven. Daarom worden in Nederland sinds 1 mei 2011 alle nieuwgeborenen onderzocht op CF binnen de hielprikscreening. Kinderen met (een sterk vermoeden op) de diagnose CF worden doorverwezen naar een speciaal CF-centrum. De diagnose wordt aldaar met een zweettest geverifieerd. Aangezien met de hielprikscreening niet alle CF-patiënten worden opgespoord, is het raadzaam altijd de mogelijkheid van CF te overwegen indien een (jong) kind zich presenteert met terugkerende productieve hoestklachten of andere uitingen van long- of KNO-problemen, groeiachterstand, gestoorde spijsvertering of een meconiumileus.

Nieuwe medicatie

Behandeling van CF bestond tot voor kort uit symptoombehandeling en profylactische behandeling, zoals extra voeding, (pancreas)enzymsuppletie, antibiotica, slijmverdunners en/of specifieke geneesmiddelen ter behandeling van levercirrose of diabetes. Tegenwoordig zijn er verschillende medicijnen beschikbaar die de werking van het CFTR-eiwit verbeteren en zo het transmembraan ionen- en vloeistoftransport herstellen. Deze zogenoemde CFTR-modulatoren verbeteren de functie van de longen, alvleesklier, darm en zweetklieren, waardoor orgaanschade kan worden uitgesteld of beperkt.
In Nederland zijn ivacaftor en de combinatiemedicijnen ivacaftor-lumacaftor en ivacaftor-tezacaftor verkrijgbaar.[4]

> Nieuwe behandelingen verbeteren kwaliteit van leven.

Ivacaftor
Ivacaftor verbetert de functie van het CFTR-eiwit in de celmembraan bij patiënten met bepaalde mutaties waarbij het ionenkanaal minder goed kan openen en sluiten. Ivacaftor is geïndiceerd voor CF-patiënten ≥ 12 maanden met één van de volgende mutaties in het *CFTR*-gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Daarnaast is ivacaftor geïndiceerd voor volwassenen met een R117H-mutatie in het *CFTR*-gen. Deze mutatie resulteert in zowel minder goed openen en sluiten van het ionenkankaal als een verlaagde geleidingswaarde. Ivacaftor is geschikt voor 7-8% van CF-patiënten in Nederland en resulteert vaak in een aanmerkelijke verbetering van longfunctie en afname van exacerbaties voor deze patiënten groep.

Ivacaftor-lumacaftor
In het combinatiemedicijn ivacaftor-lumacaftor, verbetert ivacaftor de functie van het CFTR-eiwit bij patiënten met een F508del-mutatie. Lumacaftor zorgt ervoor dat meer functioneel CFTR-eiwit op het celoppervlak beschikbaar is, onder andere door een betere vouwing van het eiwit. Ivacaftor-lumacaftor is geïndiceerd voor CF-patiënten ≥ 2 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie. Het middel is geïndiceerd voor ongeveer de helft van alle CF-patiënten in Nederland, en geeft op groepsniveau een geringe stijging van longfunctie en afname van exacerbaties.

Ivacaftor-tezacaftor
Ook in dit combinatiemedicijn verbetert ivacaftor de functie van het CFTR-eiwit, terwijl tezacaftor zorgt voor meer functioneel CFTR-eiwit op het celoppervlak, zij het op iets andere wijze dan lumacaftor. Ivacaftor-tezacaftor is geïndiceerd bij CF-patiënten ≥ 12 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie. Momenteel wordt gekeken naar vergoeding van dit combinatiemedicijn voor CF-patiënten ≥ 12 jaar die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie én één van de volgende zeldzame mutaties hebben in het *CFTR*-gen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G of 3849+10kbC→T. Het middel is daarmee geschikt voor ongeveer 53% van CF-patiënten. Bij patiënten met de homozygote F508del-mutatie is de effectiviteit vergelijkbaar met dat van ivacaftor-lumacaftor. Ivacaftor-tezacaftor geeft wel minder bijwerkingen en interacties.

Een duur 'wondermiddel'

Naast bovengenoemde middelen bestaat nog een vierde CFTR-modulator, welke in 2019 door de FDA is goedgekeurd voor medisch gebruik in de Verenigde Staten (VS): de triple-combinatie elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Elexacaftor modificeert het 'manke' CFTR-eiwit net weer op een andere wijze richting wildtype CFTR-eiwit dan tezacaftor en lumacaftor. Het werkt synergistisch met de andere twee bestanddelen van de triple-combinatie wat resulteert in werkzaamheid in CF-patiënten met zowel een homozygote als heterozygote F508del-mutatie in het *CFTR*-gen.[5] In de VS is het medicijn dan ook geïndiceerd voor CF-patiënten ≥ 12 jaar die minstens één F508del-mutatie in het *CFTR*-gen hebben. Onderzoek laat zien dat ivacaftor-lumacaftor en ivacaftor-tezacaftor een verbetering in de zweettest geven van 8-10 mmol/liter. Toevoeging van elexacaftor geeft een verbetering van wel 40 mmol/liter.[6] Dat maakt het triple-medicijn een zeer goed werkend middel dat geschikt is voor 90% van CF-patiënten. Er kleeft alleen een nadeel aan: de zeer hoge prijs. In de VS kost behandeling met dit middel ruim 300.000 dollar per patiënt per jaar, terwijl patiënten het middel levenslang nodig hebben. Het is te hopen dat de fabrikant de prijs omlaag brengt, hoewel deze daar niet door enige concurrentie toe gedwongen wordt.

Zeldzame mutaties

Zelfs als elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor betaalbaar zou zijn, dan nog is er voor 10% van de CF-patiënten geen behandeling voorhanden anders dan symptoombestrijding en profylaxe. Bij die 10% gaat het om (ultra) zeldzame of nog onbekende mutaties, waarbij een patiënt een positieve zweettest en alle kenmerken van CF heeft. Patiënten met zeldzame mutaties vormen voor farmaceuten geen aantrekkelijke doelgroep om een geneesmiddel voor te ontwikkelen. Toch lopen er een aantal interessante onderzoeken, die mogelijk tot een oplossing voor deze patiëntgroep leiden.

Minidarmpjes als model voor CF

Door stamcellen uit rectumbiopten van CF-patiënten met speciaal kweekmedium op te kweken, groeien deze stamcellen uit tot een driedimensionale structuur die lijkt op het oorspronkelijke orgaan. De ontstane intestinale organoïden, ook wel minidarmpjes genoemd, zijn patiëntspecifiek. Utrechtse onderzoekers hebben laten zien dat het zwelvermogen van de minidarmpjes gerelateerd is aan de functie van het CFTR-eiwit, maar ook aan de ernst van de long- en pancreasafwijking in de corresponderende patiënten.[7,8] In het Nederlandse Regenboogproject bekijken onderzoekers momenteel of een gestoorde zwelling in minidarmpjes afkomstig van CF-patiënten is te verbeteren met een van de drie in Nederland beschikbare CFTR-modulatoren.[9] Blijkt een medicament *in vitro* effect te sorteren in een minidarmpje dan willen de onderzoekers kijken of dat middel ook in de bijbehorende patiënt een response teweegbrengt. Daarnaast laten de onderzoekers 1400 andere stoffen los op de minidarmpjes, waarvan bekend is dat zij de CFTR-functie kunnen beïnvloeden. Hopelijk kan zo voor iedere individuele patiënt een passend medicijn worden gevonden; ook voor degenen met een zeldzame mutatie.
De minidarmpjes worden inmiddels ook op Europees niveau ingezet.[10] Verschillende farmaceuten stellen CFTR-modulatoren die nog niet op de markt zijn ter beschikking voor dit project. Deze middelen worden getest op minidarmpjes van Europese CF-patiënten met bepaalde zeldzame mutaties in het *CFTR*-gen. Als daar de resultaten van binnen zijn dan zal in een trial worden gekeken of positief scorende middelen ook in de kliniek van waarde zijn voor patiënten met de onderzochte zeldzame mutaties.

Gentherapie

CFTR-modulatoren betekenen een enorme verbetering in de behandeling van CF, maar daarmee is de ziekte niet te genezen en patiënten moeten de medicijnen levenslang innemen. Gentherapie zou een meer permanente oplossing bieden.[1] Een functioneel CFTR-gen wordt dan middels een vector in het DNA van targetcellen gebracht. De vectoren bereiken de longepitheelcellen door inhalatie. Deze methodiek kent twee problemen: het functionele CFTR-gen blijft niet langdurig in de cel aanwezig en patiënten kunnen ziek worden van de virale vectoren. Bovendien worden alleen de longen bereikt en niet de andere aangedane organen, zoals bij CFTR-modulatoren het geval is.
De CRISPR-Cas-techniek vormt een alternatief. Hierbij wordt een gemuteerd stukje DNA geknipt en vervangen door een correct stukje DNA. Als dat bij stamcellen gebeurt, brengen de stamcellen daarna cellen voort met een functioneel gen. In minidarmpjes is dat voor het *CFTR*-gen al mogelijk gebleken.[11] De vraag is alleen: hoe realiseer je dat in een patiënt? Wellicht dat in de (verre) toekomst stamcellen in embryo's op deze wijze kunnen worden gecorrigeerd.

Conclusie

In Nederland is voor ongeveer 60% van de CF-patiënten een CFTR-modulator voorhanden die de kwaliteit van leven verbetert en de levensverwachting met waarschijnlijk tientallen jaren kan verlengen. In de VS is inmiddels een andere CFTR-modulator geregistreerd, waarmee 90% van CF-patiënten geholpen kan worden. Dit medicijn is momenteel in Nederland nog niet inzetbaar vanwege registratie en lopende prijsonderhandelingen. Voor 10% van de CF-patiënten is nog geen medicijn beschikbaar dat de oorzaak aanpakt. Met behulp van onder andere intestinale organoïden proberen onderzoekers ook voor hen een geschikt medicijn te vinden.

Referenties

1. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. Front Pharmacol. 2019;10:121.
2. https://cftr2.org.
3. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361:681-9.
4. www.farmacotherapeutischkompas.nl
5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381:1809-1819.
6. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394:1940-8.
7. Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. Nat Med. 2013;19:939-45.
8. de Winter-de Groot KM, Janssens HM, van Uum RT, et al. Stratifying infants with cystic fibrosis for disease severity using intestinal organoid swelling as a biomarker of CFTR function. Eur Respir J. 2018;52. pii: 1702529.
9. www.ncfs.nl/onderzoek/lopend/hitcf
10. www.hitcf.org
11. Schwank G, Koo BK, Sasselli V,et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. Cell Stem Cell. 2013;13:653-8.

ACHTERGROND

ILD bij kinderen: chILD

Met medewerking van:
Drs. Sanne Kloosterman,
kinderlongarts Erasmus MC

Dr. Brigitte Willemse,
kinderlongarts UMCG

Dr. Suzanne Terheggen,
kinderlongarts Amsterdam UMC, locatie AMC

Judith Cohen

Samenvatting

Interstitiele longziekten (ILD) zijn zeldzaam op de kinderleeftijd, maar gaan gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Geschat wordt dat in Nederland 100-120 kinderen een vorm van ILD hebben. ILD bij kinderen is een verzamelterm voor vele verschillende diffuse longziekten, vaak met een (nog onbekende) genetische mutatie als onderliggend mechanisme. Er blijken vele fenotypes te bestaan hetgeen herkenning en diagnostiek van de ILD bemoeilijkt.

Om de zorg voor kinderen met ILD te verbeteren is een landelijke werkgroep genaamd chILD-NL opgericht. Het doel is een expertisecentrum te vormen, zodat er meer kennis komt over het voorkomen van de verschillende ziektebeelden, het diagnostische traject, de behandeling en prognose van ILD bij kinderen in Nederland. Door gebruik van een uniforme richtlijn voor diagnostiek, behandeling en follow-up toegespitst op de Nederlandse situatie en onderzoek, wordt de kennis over chILD vergroot en kan er beter worden aangesloten bij de Europese data registry en internationale onderzoeken naar ILD bij kinderen.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Bent u zich bewust van hoe zeldzaam ILD zijn bij kinderen;
- Bent u zich bewust van het feit dat sommige ILD van de kinderleeftijd zich pas op volwassen leeftijd openbaren, en dat een goede anamnese van de vroege jeugd dus essentieel is bij vermoeden van een ILD;
- Bent u op de hoogte van het diagnostisch proces bij vermoeden van ILD op de kinderleeftijd;
- Bent u bekend met de noodzaak voor centralisatie van de zorg betreffende kinderen met ILD en weet u hoe deze in Nederland is georganiseerd.

Definities

Bij kinderen wordt de term 'interstitiele longziekten' (ILD) afwisselend gebruikt met de term 'diffuse (parenchymale) longziekten'. De term 'interstitieel' sluit parenchymateuze structuren als bloedvaten, epitheel, luchtwegen en pleura uit, terwijl deze bij chILD wel degelijk vaak betrokken zijn.[1]
ILD bij kinderen zijn wezenlijk andere aandoeningen dan ILD die bij volwassenen ontstaan. Desalniettemin zal ook de longarts voor volwassenen in de praktijk te maken krijgen met (jong) volwassenen die al vanaf de kinderleeftijd ILD hebben, of met bepaalde fenotypen van kinder-ILD die zich pas op (jong) volwassen leeftijd openbaren.

Een methode om de heterogene groep ILD te classificeren is door rangschikking naar klinisch pathologische kenmerken en de genetische oorsprong. Hierbij wordt een ILD geclassificeerd als categorie A wanneer deze ontstaat in 'infancy' (hieronder worden verschillende leeftijden verstaan, maar doorgaans spreekt men van infancy bij een leeftijd onder de 2 jaar), en als categorie B wanneer deze ontstaat op alle andere leeftijden (zie tabel 1).[1]
Zelfs binnen deze categorieën bestaan grote verschillen in uitingsvorm. Onderzoek naar mutaties in het ABCA3 gen liet bijvoorbeeld veel verschillen zien: Sommige kinderen werden al direct na de geboorte ernstig ziek, anderen ontwikkelden pas klachten rond het 8e levensjaar of zelfs op vroeg-volwassen leeftijd.[2]

Epidemiologie

Omdat ILD bij kinderen erg zeldzaam zijn en heterogeen in uitingsvorm, is het schatten van de incidentie en prevalentie een uitdaging. De diagnose blijft vaak onzeker en wordt geregeld louter gesteld na uitsluiten van andere oorzaken. Verschillende studies schatten de prevalentie, die om deze reden zeer uiteenloopt, op 0,1 tot 16,2 gevallen per 100.000 kinderen.[3] Australië loopt al jaren voorop met het opstellen en bijhouden van een register voor pulmonale weesziekten, en vermeldt een prevalentie van 1,5 gevallen per miljoen kinderen met een mortaliteit van 7%.[1]

Diagnose

Symptomen

Verreweg de meeste kinderen met ILD presenteren zich met tachypnoe (75-93%), hypoxemie, crepitaties, hoesten en *failure to thrive*. Voordat de diagnose ILD gesteld kan worden dienen meer voorkomende oorzaken van diffuse longziekten uitgesloten te worden, zoals cystic fibrose, congenitale of verworven immuundeficiënties, congenitale hartziekten, bronchopulmonale dysplasie, infectieuze longziekten, recidiverende aspiratie en primaire ciliaire dyskinesie.

> ILD bij kinderen zijn erg zeldzaam en heterogeen in uitingsvorm.

Categorie	Type	Voorbeelden
A1	ILD o.b.v. diffuse ontwikkelings-stoornissen	Alveolaire capillaire dysplasie met misalignment van longvaten, congenitale alveolaire dysplasie
A2	ILD o.b.v. deficiënte alveolarisatie	Pulmonale hypoplasie, BPD geassocieerd met chromosomale afwijkingen (bijvoor-beeld trisomie 21)
A3	ILD o.b.v. onbekende etiologie	Chronische tachypneu, NEHI, PIG
A4	ILD o.b.v. alveolai-re surfactant afwijkingen	SFtPB, SFTPC, ABCA3 deficiënties
B1	ILD o.b.v. systeemziekten	Langerhans histiocyto-se, idiopathische pulmonale hemosider-ose, granulomatose met polyangitis
B2	ILD bij intact immuunsysteem/ geassocieerd aan blootstellingen	Bestralingspneumoni-tis, post-infectieus (adenovirus), hypersen-sitiviteitspneumonitis
B3	ILD o.b.v. immuun dysregulatie of gecompromit-teerd immuunsysteem	T.g.v. transplantatie, interferonopathieën SAVI (door een mutatie in TMEM173)
B4	ILD o.b.v. structurele afwijkingen in longvasculatuur	Pulmonale hypertensie, PVOD
B5	ILD o.b.v. reactieve lymfoïde laesies	Lymfocytaire interstiti-al pneumonia

Tabel 1. Indeling ILD bij kinderen op basis van klinisch pathologische kenmerken en genetica. NEHI: Neuroendo-crine Hyperplasia of Infancy; PIG: pulmonale interstitiele glycogenose; SAVI: stimulator of interferon genes-associa-ted vasculopathy with onset in infancy; PVOD: pulmonale veno-occlusieve ziekte. Gebaseerd op [1]

ILD wordt hierna overwogen bij kinderen met tenminste 3 van de volgende 4 criteria [4]:

1. pulmonale symptomen (hoesten, dyspnoe of gestoorde inspanningstolerantie);
2. tekenen van een respiratoire aandoening bij lichamelijk onderzoek (tachypnoe, intrekkingen, trommelstokvingers, *failure to thrive*, pulmonale bijgeluiden of respiratoire insufficiëntie);
3. hypoxemie;
4. diffuse afwijkingen op röntgenfoto of CT-scan.

Laboratoriumonderzoek

Bij kinderen die voldoen aan 3 van de 4 criteria voor ILD dient klinisch genetisch onderzoek te worden gedaan. Het is aan te raden onderzoek te doen naar genafwijkingen die geassocieerd zijn met neonatale diffuse longziekten zoals mutaties in *SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1, FOXF1, CSF2RA en CSFR2B*. De richtlijn van de ATS geeft aan wanneer en bij welke combinatie van symptomen en bevindingen aan welke gen-mutatie gedacht dient te worden.[4] Met behulp van nieuwe snelle genetische technieken (Whole Exome Sequencing, WES) worden steeds meer nieuwe mutaties gevonden en is de lijst van mutaties bij chILD de afgelopen jaren uitgebreid. In de toekomst is de verwachting dat dit aantal snel zal toenemen.

Longfunctie

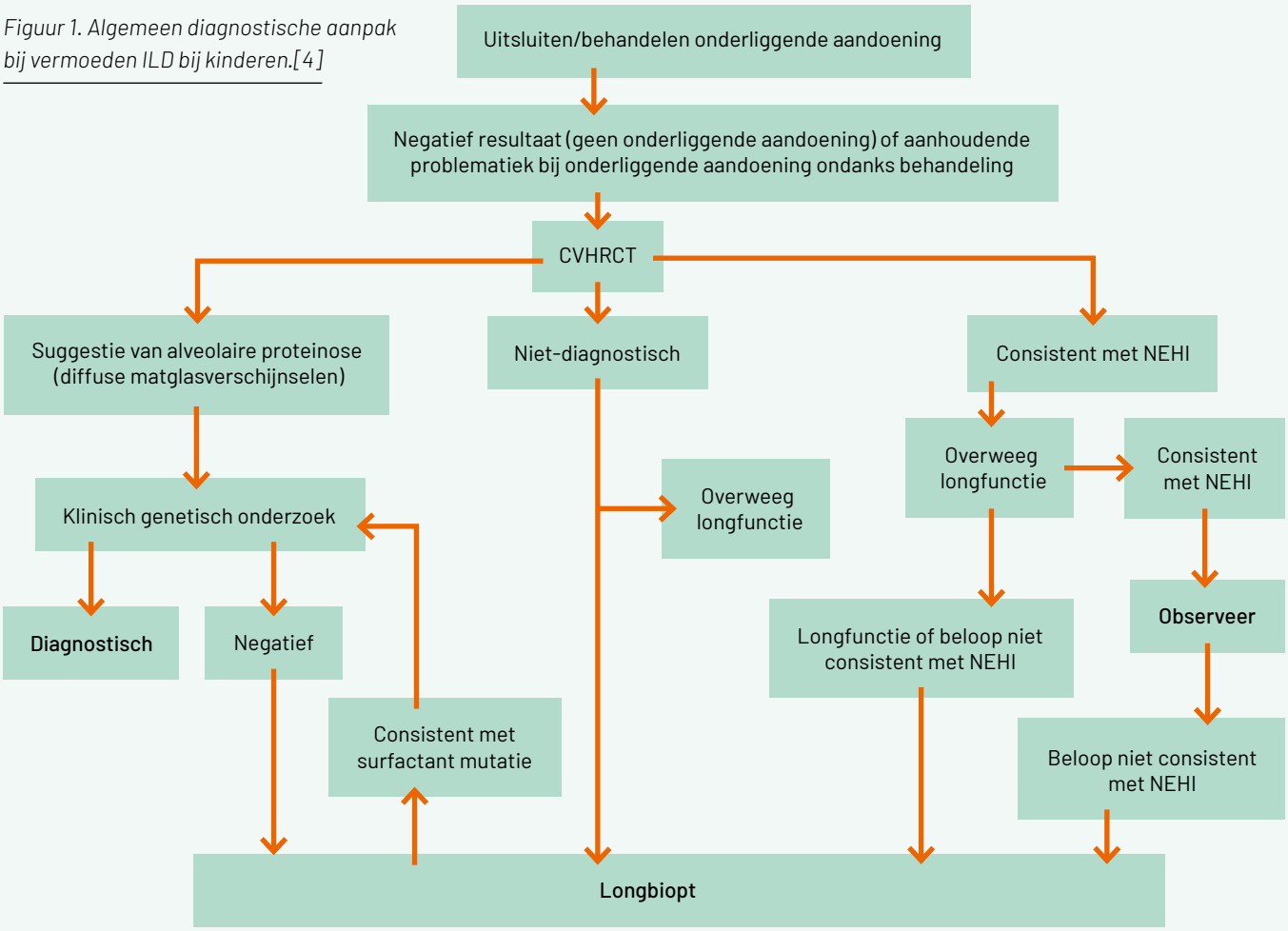
Longfunctietesten kunnen aanvullende informatie over de fysiologische veranderingen geven maar zijn niet de belangrijkste testen om de diagnose te helpen stellen. Bij zeer jonge kinderen kunnen metingen van dynamische en statische longfunctie (spirometrie en plethysmografische longvolumina) worden gedaan met behulp van de *raised-volume rapid thoracic compression* techniek onder sedatie.[4]

Beeldvorming

Röntgenfoto's van de longen kunnen afwijkingen aan het licht brengen, maar de tekenen van ILD zijn het duidelijkst zichtbaar op een CT-scan. Bij kinderen met een vermoeden van ILD wordt gebruik gemaakt van *low-dose high-resolution* CT waarbij de ademhaling wordt gecontroleerd middels beademing (CVHRCT).[4] Bij kinderen die niet aan de beademing liggen, kan met de technische vooruitgang tegenwoordig in de meeste academi-sche centra een *free-breathing* CTworden gemaakt waarbij het kind zonder narcose een 'vrije-ademhalings' C-scan ondergaat. Gezien de uitgebreide classificatie van interstitiele longaf-wijkingen bij kinderen is CT met contrast in sommige gevallen noodzakelijk.

MRI-onderzoek, met name 3T MRI van de longen, is geschikt gebleken voor het aantonen van bepaalde consolidaties bij kinderen met ILD, maar was weinig sensitief in het aantonen van matglasaspecten en cysten [5], hetgeen juist kenmerkend is voor ILD en zelfs als biomarker voor ILD bij zeer jonge kinderen is aangemerkt.[6] MRI is dus niet het diagnosticum van keuze.

Figuur 1. Algemeen diagnostische aanpak bij vermoeden ILD bij kinderen.[4]



Echocardiografie wordt aangeraden bij alle kinderen met een vermoeden van ILD, met name om relevante cardiovasculaire comorbiditeit en pulmonale hypertensie uit te sluiten, niet zozeer als diagnosticum voor het vaststellen van ILD.

Histopathologie

Weefsel voor histopathologisch onderzoek kan verkregen worden middels een longbiopt. Bij kinderen betreft dit chirurgische biopten, bij voorkeur middels VATS en niet per open thoracotomie. Longbiopten worden pas genomen indien hier een sterke klinische noodzaak toe is, of wanneer andere onderzoeken zoals CT-scan en genetisch onderzoek onvoldoende richting geven aan een diagnose. De volgorde van diagnostiek is aangegeven in de richtlijn voor ILD bij kinderen van de ATS (zie figuur 1).[4] Deze richtlijn spreekt nog van 'Neuroendocrine Hyperplasia of Infancy' (NEHI) als aparte ziekte-entiteit waarbij nieuwe inzichten suggereren dat NEHI één van de uitingsvormen is van een long uitrijpingsstoornis en dit dus een breder spectrum beslaat met verschillende onderliggende mechanismen.[7]

Prognose

Omdat de diagnostiek van ILD bij kinderen uitdagend is en de aandoeningen zeldzaam zijn is weinig onderzoek gedaan en is weinig bekend over de prognose. ILD bij kinderen ongeacht de onderliggende oorzaak is desalniettemin geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit. Bij neonaten met dysfunctie van surfactant proteïne B treedt respiratoir falen op bij 100% van de kinderen en overlijden alle kinderen tenzij zij in aanmerking komen voor longtransplantatie.[8] Bij ILD die veroorzaakt wordt door mutaties in het gen ABCA3 bedraagt de overall 5-jaars overleving minder dan 20% waarbij het van belang is welke mutaties in het ABCA3 gen de ILD veroorzaken.[2]

Behandeling

Bij ILD kunnen, afhankelijk van de onderliggende oorzaak, verschillende therapieën geprobeerd worden. Bij surfactant deficiënties kan exogeen surfactant in de postnatale periode aanvankelijk wel enig effect hebben echter dit is maar van korte duur. Vaak wordt gestart met een triple therapie bestaande uit systemische steroïden, hydroxychloroquine en azitromycine, met wisselend effect.[2] Voor veel vormen van ILD bij kinderen is een longtransplantatie de enige levensverlengende behandeling. Longtransplantatie bij kinderen gebeurt in Nederland in het

Universitair Medisch Centrum Groningen. De laatste jaren wordt er meer gericht onderzoek gedaan naar medicatie bij chILD. Recent onderzoek naar *ABCA3* mutaties laat zien dat er veel overeenkomsten zijn met het *CFTR*-gen (betrokken bij CF), toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of bepaalde modulatoren die bij CF worden ingezet ook effectief blijken bij ILD op basis van *ABCA3* mutaties. Recent is gestart met een grote internationale studie bij kinderen naar het effect en de veiligheid van nintedanib, een fibroseremmer die momenteel geregistreerd is voor gebruik bij idiopathische pulmonale fibrose en ILD bij systemische sclerose bij volwassenen. Ook Nederland zal meedoen aan deze kinderstudie (gecoördineerd vanuit Amsterdam UMC).

Organisatie van zorg rondom kinderen met ILD

Noodzaak

Omdat ILD bij kinderen zeer zeldzaam is en gepaard gaat met ernstige morbiditeit en hoge mortaliteit bestaat er een noodzaak voor meer onderzoek naar de oorsprong van ILD en naar mogelijke behandelingen. Een eerste en zeer belangrijke stap hierin is het in kaart brengen van alle kinderen met ILD in Nederland, aangezien op dit moment niet bekend is hoeveel dit er zijn en welke aandoeningen het betreft. De patiënten zijn verspreid over het land en over de verschillende sub-specialismen van de kindergeneeskunde. Een kind met een ILD die ontstaan is op basis van een systeemziekte zal bijvoorbeeld primair onder controle staan van de kinderimmunoloog en dus niet continu in beeld zijn bij de kinderlongarts. Geschat wordt dat er landelijk slechts 100-120 kinderen met ILD zijn. Er is in Nederland geen kinderlongartspraktijk die op jaarbasis voldoende kinderen met ILD ziet om zowel de kennis en expertise op peil te houden als om onderzoek naar ILD te kunnen doen. Het is dan ook noodzakelijk om een landelijk expertisecentrum te hebben voor kinderen met ILD.

Werkgroep

In Nederland is vanuit de sectie Kinderlongziekten een werkgroep opgericht voor kinderen met ILD bestaande uit kinderlongartsen uit het Sophia kinderziekenhuis Rotterdam, het Beatrix kinderziekenhuis Groningen en het Emma kinderziekenhuis Amsterdam, die ook een bijdrage hebben geleverd aan dit artikel. Deze werkgroep heeft zichzelf een drieledige doelstelling gesteld. De eerste pijler betreft het vervullen van een expertisefunctie en consultatief bijspringen bij nieuwe en al eerder gediagnosticeerde patiënten met ILD, genaamd: Expertisecentrum chILD-NL. Dit expertisecentrum is een samenwerking tussen kinderlongartsen, klinisch geneticus, kinderradioloog, patholoog, en kinderimmunoloog.
De tweede pijler van de doelstelling is het uitwerken van een landelijk register voor ILD bij kinderen, waarin alle informatie omtrent nieuwe en bestaande gevallen van ILD op de kinderleeftijd wordt vastgelegd. Dit register zal zich aansluiten bij de bestaande Europese registers, met als grootste de chILD-EU database.[9] Dit landelijke register is noodzakelijk om onderzoek te kunnen doen nationaal maar vooral ook internationaal met als doel de diagnostiek, behandeling en prognose voor kinderen met ILD te verbeteren.
De derde doelstelling van de werkgroep is om informatie- en hulpmiddelenvoorziening voor chILD patiënten te verbeteren. De werkgroep en het Longfonds deden al eerder focusgroep onderzoek hiernaar, waaruit bleek dat ouders van patiënten met ILD behoefte hebben te weten dat er in Nederland voldoende kennis en expertise is en hoe zij deze expertise kunnen raadplegen.

> “Betere informatie-overdracht kan kwaliteit van leven verbeteren.

De werkgroep wil de onzekerheid die speelt bij patiënten en hun familie aanpakken middels goede kennis en informatieoverdracht, over zowel de ziektebeelden als over praktische zaken, zoals optimaliseren van zuurstoftherapie in de thuissituatie en buitenshuis voor deze veelal jonge kinderen. De verwachting is dat met betere informatieoverdracht de kwaliteit van leven kan verbeteren.

Toekomst

Met de centralisatie van zorg ziet de toekomst voor kinderen met ILD in Nederland er iets minder grimmig uit. Kinderen met (verdenking op) ILD zullen sneller verwezen kunnen worden naar het expertisecentrum, waar zij de meest recente informatie zullen ontvangen over de aandoening en de behandelingen. Vanuit het expertisecentrum zal het landelijke register worden aangestuurd en geüpdate met hulp van de collegae uit verwijzende centra en wordt het makkelijker voor kinderen met ILD om deel te nemen aan multicenter internationale studies naar nieuwe therapieën voor ILD op de kinderleeftijd.

Referenties

1. Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. Eur Respir Rev 2018;27:170100.
2. Kroner C et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. Thorax 2017;72:213-220.
3. Nathan N et al. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. Curr Opin Pulm Med 2018 May;24(3):253-259.
4. Kurland G et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Resp Crit Care Med 2013 Aug;188(3):376-394.
5. Sodhi KS et al. Diagnostic utility of 3T lung MRI in children with interstitial lung disease: a prospective pilot study. Acad Radiol 2018 Mar;25(3):380-386.
6. Spielberg DR et al. Ground-glass burden as a biomarker in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Pediatr Pulmonol 2019 Jun;54(6):822-827.
7. Bush A et al. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? Paediatr Respir Rev. 2019 Apr;30:65-71.
8. Semple TR et al. Interstitial Lung Disease in children made easier...well, almost. RadioGraphics 2017;37:1679-1703.
9. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU, geraadpleegd November 2019.

Verkorte productinformatie: Fasenra® (19DEC2017)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Farmaceutische vorm en samenstelling: Oplossing voor injectie. Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg benralizumab in 1 ml. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen. **ATC-code:** R03DX10. **Indicatie**: Aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten. **Dosering en wijze van toediening:** Fasenra moet worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van ernstig astma. De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken. Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosis zo snel mogelijk worden hervat op het aangegeven regime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend. Fasenra is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de ernst van de ziekte, de mate waarin exacerbaties onder controle zijn en het aantal eosinofielen in het bloed. Fasenra moet geïnjecteerd worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in de bovenarm, de dij of de buik; niet in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythemateus of verhard is. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Fasenra mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de Fasenra-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Overgevoeligheids-reacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van Fasenra. Deze reacties treden in het algemeen op binnen enkele uren na de toediening, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen). In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra worden stopgezet. Eosinofielen kunnen een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met Fasenra. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Fasenra en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met Fasenra worden gestopt tot de infectie verdwenen is. Het heeft de voorkeur het gebruik van Fasenra te vermijden tijdens de zwangerschap. Risico bij het geven van borstvoeding voor pasgeborenen/ zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Interacties:** Een effect van benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht. Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van benralizumab. Er is geen bewijs van IL-5Rα-expressie op de hepatocyten. Depletie van de eosinofielen leidt niet tot chronische systemische veranderingen in pro-inflammatoire cytokinen. **Bijwerkingen:** *Vaak (≥1/100,<1/10):* faryngitis, overgevoeligheids-reacties, hoofdpijn, pyrexie, reactie op de injectieplaats. **Afleverstatus:** UR. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

NL-2360 exp.12/2019

Referenties:

1. Fasenra SmPC, www.cbg-meb.nl
2. Bleecker ER et al. *Lancet.* 2016;388:2115-27

   SIROCCO studie (FASENRA n = 398, placebo n = 407). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 48 wkn. Resultaten: FASENRA groep 51% exacerbatiereductie vs placebo (p < 0,0001).
3. FitzGerald JM et al. *Lancet.* 2016;388:2128-41

   CALIMA studie (FASENRA n = 441, placebo n = 440). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met medium-high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met high-dose ICS plus LABA en baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 56 wkn.

   Resultaten: FASENRA groep 28% exacerbatiereductie vs placebo (p = 0,0018).
4. Nair P et al. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-58

   ZONDA studie (FASENRA n = 73, placebo n = 75). Patiënten met bloed eos ≥ 150 cellen/µl, een geschiedenis van minstens 1 exacerbatie in het voorgaande jaar en behandeling met dagelijks OCS (7,5 tot 40 mg per dag). Primaire eindpunt: reductie OCS dosis vs baseline, terwijl astmacontrole werd gehandhaafd, t = 28 wkn. Resultaten: FASENRA groep 75% reductie OCS gebruik vs 25% reductie OCS gebruik in de placebo groep (p = < 0,001).
5. Busse WW et al. *Lancet Respir Med.* 2018. Nov 7 http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5

   [Epub ahead of print]

   BORA studie (FASENRA n = 1926). Lange termijn extensie studie van de SIROCCO en CALIMA. Primaire eindpunt: veiligheid en verdraagbaarheid van FASENRA. Data van jaar 2 van de behandeling. Resultaten: Er zijn geen nieuwe gevolgen gezien van lange termijn depletie van eosinofielen.

Fasenra® (benralizumab) subcutaneous injection 30 mg

AstraZeneca

Verkorte productinformatie: SYMBICORT® Turbuhaler® 100/6, 200/6 en 400/12 (23nov2017) – Farmaceutische vorm en samenstelling Symbicort 100/6: Inhalatiepoeder. Wit poeder. Iedere geïnhaleerde dosis (dit is de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 80 microgram budesonide per inhalatie en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie. Iedere vrijgegeven dosis bevat: 100 microgram budesonide per inhalatie en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie. Hulpstof: 810 microgram lactosemonohydraat per dosis. **Farmaceutische vorm en samenstelling Symbicort 200/6:** Inhalatiepoeder. Wit poeder. Iedere geïnhaleerde dosis (dit is de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 160 microgram budesonide per inhalatie en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie. Iedere vrijgegeven dosis bevat: 200 microgram budesonide per inhalatie en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie. Hulpstof: 730 microgram lactosemonohydraat per dosis. **Farmaceutische vorm en samenstelling Symbicort 400/12:** Inhalatiepoeder. Wit poeder. Iedere geïnhaleerde dosis (dit is de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 320 microgram budesonide per inhalatie en 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie. Iedere vrijgegeven dosis bevat: 400 microgram budesonide per inhalatie en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie. Hulpstof: 491 microgram lactosemonohydraat per dosis. **Farmacotherapeutische groep/categorie:** Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: adrenergica, inhalatiemiddelen. **ATC-code:** R03AK07. **Indicatie Symbicort 100/6:** *Astma:* Vanaf 6 jaar en ouder. Onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd met een langwerkend bèta$_2$-adrenoceptoragonist geschikt wordt geacht bij patiënten wiens astma niet adequaat onder controle is met een inhalatiecorticosteroïd en 'zonodig' een kortwerkende bèta$_2$-agonist of bij patiënten wiens klachten al adequaat onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist. Niet bedoeld voor patiënten met ernstig astma. **Indicatie Symbicort 200/6 en 400/12:** *Astma:* Vanaf 12 jaar en ouder. Onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd met een langwerkend bèta$_2$-adrenoceptoragonist geschikt wordt geacht bij patiënten wiens astma niet adequaat onder controle is met een inhalatiecorticosteroïd en 'zonodig' een kortwerkende bèta$_2$-agonist of bij patiënten wiens klachten al adequaat onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist. *COPD:* Vanaf 18 jaar en ouder. Symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een FEV, < 70% voorspelde normaalwaarde (na luchtwegverwijder) en met een geschiedenis van exacerbaties, ondanks reguliere therapie met luchtwegverwijders. **Dosering en wijze van toediening Symbicort 100/6:** *Astma:* Symbicort is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering is individueel en afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld. Er zijn twee behandelmethoden: A) Symbicort onderhoudsbehandeling (tezamen met een aparte snelwerkende luchtwegverwijder) en B) Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, 'Smart') A) Volwassenen (18 jaar en ouder): tweemaal daags 1-2 inhalaties (maximaal tweemaal daags 4 inhalaties per dag). Jongvolwassenen (12 t/m 17 jaar): tweemaal daags 1-2 inhalaties. Kinderen (6 jaar en ouder): Tweemaal daags 2 inhalaties. Wanneer de klachten doorgaans onder controle zijn met een tweemaal daagse dosering, kan de dosering worden verlaagd tot een éénmaal daagse dosering. B) Volwassenen en jongvolwassenen (vanaf 12 jaar): aanbevolen onderhoudsdosering 2 inhalaties per dag en indien nodig extra inhalatie(s) bij symptomen (per keer maximaal 6 inhalaties). Per dag maximaal 8 inhalaties, of gedurende een beperkte periode maximaal 12 inhalaties per dag. **Dosering en wijze van toediening Symbicort 200/6:** *Astma:* Symbicort is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering is individueel en afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld. Er zijn twee behandelmethoden: A) Symbicort onderhoudsbehandeling (tezamen met een aparte snelwerkende luchtwegverwijder) en B) Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, 'Smart') A) Volwassenen (18 jaar en ouder): tweemaal daags 1-2 inhalaties (maximaal tweemaal daags 4 inhalaties per dag). Jongvolwassenen (12 t/m 17 jaar): tweemaal daags 1-2 inhalaties. Wanneer de klachten doorgaans onder controle zijn met een tweemaal daagse dosering, kan de dosering worden verlaagd tot een éénmaal daagse dosering. Kinderen (6 jaar en ouder): Voor kinderen van 6-11 is een lagere sterkte beschikbaar. B) Volwassenen en jongvolwassenen (vanaf 12 jaar): aanbevolen onderhoudsdosering 2 inhalaties per dag en indien nodig extra inhalatie(s) bij symptomen (per keer maximaal 6 inhalaties). Per dag maximaal 8 inhalaties, of gedurende een beperkte periode maximaal 12 inhalaties per dag. *COPD:* Volwassenen (18 jaar en ouder): tweemaal daags 2 inhalaties. **Dosering en wijze van toediening Symbicort 400/12:** *Astma:* Symbicort is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering is individueel en afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld. Volwassenen (18 jaar en ouder): tweemaal daags 1 inhalatie (maximaal tweemaal daags 2 inhalaties per dag). Jongvolwassenen (12 t/m 17 jaar): tweemaal daags 1 inhalatie. Wanneer de klachten doorgaans onder controle zijn met een tweemaal daagse dosering, kan de dosering worden verlaagd tot een éénmaal daagse dosering. Kinderen (jonger dan 12 jaar): Voor kinderen jonger dan 12 jaar is een lagere sterkte beschikbaar. Voor Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (Smart) zijn lagere doseringen beschikbaar. *COPD:* Volwassenen (18 jaar en ouder): tweemaal daags 1 inhalatie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid (allergie) voor budesonide, formoterol of voor een van de vermelde hulpstoffen of lactose in Turbuhaler (dat kleine hoeveelheden melkeiwitten bevat). **Waarschuwingen en voorzorgen:** Aanbevolen wordt de behandeling niet te stoppen zonder raadpleging arts. Staak de behandeling niet abrupt, maar bouw geleidelijk af. In geval van acute en progressieve verslechtering van klachten dient de patiënt onmiddellijk te worden onderzocht. Patiënten wordt aangeraden altijd hun snelwerkende luchtwegverwijder voor 'zonodig' gebruik beschikbaar te hebben. Patiënten dienen dagelijks hun onderhoudsdosering te gebruiken, óók als zij geen klachten hebben. Het 'zonodig' gebruik van Symbicort 100/6 en 200/6 is niet bedoeld als profylaxe, bijvoorbeeld bij inspanning. Start de behandeling niet gedurende een exacerbatie. Indien de astma niet onder controle is, of verergert na het starten van de behandeling, raad patiënten dan aan om de behandeling voort te zetten maar wel contact op te nemen met de behandelend arts. Er zijn geen studiegegevens beschikbaar bij COPD patiënten met FEV$_1$>50% voorspelde normaalwaarde vóór luchtwegverwijder. Paradoxaal bronchospasme kan optreden. Systemische bijwerkingen kunnen voorkomen, waaronder: ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken bijnierschorssuppressie, remming van de groei bij kinderen en jongvolwassenen, afname van de (minerale) botdichtheid, cataract en glaucoom. Minder vaak kunnen psychologische of gedragsproblemen ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen). In het bijzonder bij patiënten op hoge doseringen gedurende lange periodes die daarnaast risicofactoren hebben voor osteoporose dienen de mogelijke effecten op de botdichtheid in overweging genomen te worden. Indien een verstoring van de bijnierfunctie aannemelijk is als gevolg van een eerdere systemische corticosteroïdtherapie, moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen als patiënten op therapie met Symbicort worden overgezet. Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, met name hoger dan de aanbevolen doses, kan klinisch significante bijnierschorssuppressie tot gevolg hebben. Tijdens de overzetting van orale therapie naar Symbicort kan een algemeen lagere systemische steroïde activiteit worden ervaren. Adviseer de patiënt na inhalatie de mond met water te spoelen ter voorkoming van mondschimmel. Pas Symbicort met de nodige voorzichtigheid toe bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, idiopatische subvalvulaire aortastenose, ernstige hypertensie, aneurysma of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachy-aritmieën, ernstig hartfalen en een verlengd QT-interval, actieve of latente longtuberculose, schimmelinfecties of virale infecties van de luchtwegen. Gelijktijdig gebruik van bèta$_2$-adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen zoals xanthine-derivaten, steroïden en diuretica evenals aandoeningen waarbij de waarschijnlijkheid op hypokaliëmie verhoogd is kunnen een mogelijk hypokaliëmisch effect veroorzaken. Bij ontwikkeling van een visusstoornis, zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR). Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden regelmatig te meten. Indien de groei vertraagd is, dient de therapie opnieuw te worden beoordeeld met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroïd te verlagen naar de laagste dosering waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Blijf alert op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties. **Interacties:** sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ritonavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telithromycine, nefazodon en HIV proteaseremmers), (adrenergische) bèta-blokkers (inclusief oogdruppels), kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazides, antihistaminica (terfenadine), furazolidon en procarbazine en tricyclische antidepressiva, L-dopa, L-thyroxine, oxytocine, alcohol, MAO-remmers (inclusief stoffen die dezelfde eigenschappen hebben, zoals furazolidon en procarbazine), gehalogeneerde koolwaterstoffen, andere bèta-agonisten of anti-cholinergica en digitalisglycosiden. **Bijwerkingen:** *Vaak (≥1/100-<1/10):* candida-infecties in de mond- en/of keelholte, pneumonie (bij COPD-patiënten), hoofdpijn, tremor, palpitaties, milde irritatie in de keel, hoesten, heesheid. *Soms (≥1/1000–1<100):* agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen, duizeligheid, wazig zien, tachycardie, misselijkheid, blauwe plekken, spierkrampen. *Zelden (≥1/10.000–1<1000):* onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties (zoals exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem, anafylactische reacties), hypokaliëmie, hartritmestoornissen (zoals atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie, extrasystoles), bronchospasme. *Zeer zelden (<1/10.000):* ziekte van Cushing, bijniersuppressie, groeivertraging, verlaagde (minerale) botdichtheid, hyperglykemie, depressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen), smaakstoornissen, cataract, glaucoom, angina pectoris, verlenging QTc-interval, bloeddrukwisselingen. **Afleverstatus:** UR, volledige vergoeding. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

AstraZeneca

NL-2258Exp01112019

Referenties: 1. Samenvatting van de productkenmerken Ofev®. **2.** Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Eng J Med 2014; 370: 2071-82. **3.** Mattei EM, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Ther Adv Respir Dis 2015; DOI:10.1177/1753465815579365.

Verkorte productinformatie Ofev® 100 mg zachte capsules en Ofev® 150 mg zachte capsules.
▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Farmacotherapeutische groep:** proteïnekinaseremmers. ATC: L01XE31. **Samenstelling:** Een capsule Ofev 100 mg bevat 100 mg nintedanib (als esilaat). Een capsule Ofev 150 mg bevat 150 mg nintedanib (als esilaat). **Indicatie:** Ofev is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF). **Dosering:** De aanbevolen dosering is tweemaal daags 150 mg nintedanib, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. De capsules moeten tijdens de maaltijd worden ingenomen en in zijn geheel worden doorgeslikt. De aanbevolen maximale dagdosis van 300 mg mag niet worden overschreden. Een vergeten dosis mag niet alsnog ingenomen worden. Bij aanhoudende bijwerkingen mag de dosering worden verlaagd tot 100 mg nintedanib tweemaal daags. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A) is de aanbevolen dosering 100 mg tweemaal daags. Aanpassing van de dosering op grond van leeftijd is niet nodig. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja, of voor één van de hulpstoffen. **Interacties:** Nintedanib is een substraat van P-gp. Krachtige P-gp-remmers (o.a. ketoconazol, erythromycine en ciclosporine) kunnen de blootstelling aan nintedanib verhogen. Krachtige P-gp-inductoren (o.a. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint janskruid) kunnen de blootstelling aan nintedanib verlagen. De kans op een geneesmiddel interactie via het CYP-systeem wordt gering geacht omdat slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib verloopt via CYP-routes. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Behandeling met Ofev dient te worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnostiek en de behandeling van IPF. *Diarree:* Diarree dient bij de eerste tekenen te worden behandeld met voldoende vochtinname en anti-diarreemiddelen (bijv. loperamide). Onderbreking van de behandeling kan nodig zijn. De behandeling met Ofev kan worden hervat met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags) of met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags). Als de diarree ondanks symptomatische behandeling aanhoudt, moet de behandeling worden gestaakt. *Misselijkheid en braken:* Als de misselijkheid en het braken ondanks symptomatische behandeling aanhouden, gelden dezelfde aanbevelingen als bij diarree. *Leverfunctie:* Toediening van nintedanib kan gepaard gaan met een stijging van de leverenzymen (ALAT, ASAT, AF, GGT) en van de bilirubinespiegel. Er zijn gevallen van geneesmiddel-geïnduceerde leverbeschadiging (DILI) gemeld, waaronder ernstige leverschade met fatale afloop. De meeste gevallen van leverfunctiestoornissen treden op in de eerste drie maanden. Daarom moeten levertransaminase- en bilirubinespiegels worden bepaald vóór aanvang van de behandeling en gedurende de eerste maand. In de 2e en 3e maand van behandeling moet de patiënten regelmatig gecontroleerd worden en daarna periodiek (bijv. bij elk ziekenhuisbezoek) of wanneer klinisch aangewezen. Dosis aanpassing of onderbreking van de behandeling is vereist bij stijging van de ASAT of ALAT waarden tot >3 x ULN. Als de stijging gepaard gaat met klinische verschijnselen moet de behandeling permanent worden gestaakt. Bij ouderen, vrouwen, patiënten lichter dan 65 kg en patiënten van Aziatische afkomst wordt nauwgezette controle aanbevolen, omdat zij een hogere kans op leverenzymstijgingen hebben. Leverinsufficiëntie leidt tot hogere nintedanib spiegels en mogelijk een verhoogd risico op bijwerkingen. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A) is de aanbevolen dosering 100 mg tweemaal daags. Behandeling van patiënten met (matig) ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh B of C) wordt niet aanbevolen. *Nierfunctie:* gevallen van nierinsufficiëntie/nierfalen zijn gemeld, waaronder enkele met fatale afloop. Controle is aangewezen, met name bij risicofactoren voor nierinsufficiëntie/nierfalen. *Bloedingen:* Blokkade van de VEGF-receptor is geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen. Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, waaronder patiënten die de volledige dosering van een antistollingsbehandeling gebruiken, mogen alleen worden behandeld als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico. *Complicaties bij wondgenezing:* Op grond van het werkingsmechanisme kan bij nintedanib een verstoorde wondgenezing worden verwacht. Behandeling mag alleen worden gestart of – in geval van perioperatieve onderbreking – worden hervat als voldoende wondgenezing heeft plaatst gevonden. *Maag-darmperforaties:* Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die recent een buikoperatie hebben ondergaan. Ofev mag op zijn vroegst 4 weken na een buikoperatie worden gestart. Ofev moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een maag-darmperforatie hebben ontwikkeld. *Arteriële trombo-embolische complicaties:* Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Onderbreking van de behandeling moet worden overwogen bij klachten die wijzen op acute myocardischemie. *Veneuze trombo-embolie:* Op grond van het werkingsmechanisme van nintedanib kan een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties worden verwacht. *Hypertensie:* nintedanib kan de bloeddruk doen stijgen. De bloeddruk moet periodiek worden gecontroleerd en indien klinisch geïndiceerd. *Effect op QT interval:* Onderzoek met nintedanib heeft geen effect op het QTcF interval laten zien, maar omdat van andere tyrosinekinaseremmers bekend is dat ze een effect op de QT hebben is voorzichtigheid geboden bij patiënten die een verlengde QTc kunnen ontwikkelen. *Allergische reacties:* Ofev bevat soja-lecithine. *Zwangerschap/borstvoeding:* Ofev mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Ofev. *Rijvaardigheid:* Patiënten dienen te worden geadviseerd om gedurende de behandeling met Ofev voorzichtig te zijn tijdens het rijden of bij het bedienen van machines. **Bijwerkingen:** De meest gemelde bijwerkingen bij het gebruik van nintedanib zijn diarree, misselijkheid en braken, buikpijn, een verminderde eetlust, gewichtsverlies, bloedingen (met name neusbloedingen) en stijging van leverenzymen. Voor aanwijzingen hoe te handelen bij diarree, misselijkheid/braken of stijging van de leverenzymen: zie waarschuwingen en voorzorgen. **Verpakkingen:** 100 mg en 150 mg zachte capsules, verpakkingen met 60 zachte capsules. **Distributie:** UR. **Vergoeding:** Ofev wordt volledig vergoed binnen het GVS, mits voorgeschreven door een arts met ervaring in de diagnostiek en behandeling van IPF. **Nadere informatie:** de volledige SmPC-tekst, productinformatie en publicaties zijn verkrijgbaar bij Boehringer Ingelheim bv, Comeniusstraat 6, 1817 MS, Alkmaar, telefoon 0800-2255889. **Datum laatste herziening:** 26 juli 2018.

Boehringer Ingelheim

Verkorte productinformatie Trimbow® extrafijne dosisaerosol
Samenstelling en farmaceutische vorm: beclometasondipropionaat 87 mcg, formoterol-fumaraatdihydraat 5 mcg en glycopyrronium 9 mcg per dosis als aerosol, oplossing. **Indicaties**: Onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta2agonist of een combinatie van een langwerkende bèta2agonist en een langwerkende muscarineantagonist. **Dosering en wijze van toediening**: 2 maal daags 2 inhalaties. Trimbow mag gebruikt worden met een AeroChamber Plus. **Contra-indicatie:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame of hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen:** Niet voor acuut gebruik. Acute overgevoeligheidsreacties en paradoxale bronchospasmen kunnen optreden. Behandeling niet abrubt staken. Wees voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen, m.n. derdegraads AV-blok en tachyaritmieën, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (m.n. acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (m.n. arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma. Wees ook voorzichtig bij de behandeling van patiënten die (vermoedelijk) verlenging van het QTcinterval hebben, hetzij congenitaal hetzij door geneesmiddelen. Bij anesthesie met gehalogeneerde anesthetica Trimbow niet toedienen gedurende minstens 12 uur voor begin hiervan i.v.m. risico op cardiale aritmieën. Toename van pneumonieën, ook die met ziekenhuisopname, is waargenomen bij COPD-patiënten die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Dien voorzichtig toe aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel en virusinfecties van de luchtwegen. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan optreden met een bèta2agonist; dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is m.n. geboden bij ernstige COPD, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere middelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica en bij gebruik van meerdere bronchodilatoren. De inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosegehaltes veroorzaken. Contoleer het bloedglucose bij diabetes. Glycopyrronium moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Informeer patiënten dat bij symptomen van acute nauwekamerhoekglaucoom ze Trimbow moeten staken en onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts. Langdurige, gelijktijdige toediening met andere anticholinergica wordt niet aanbevolen. Bij ernstige nierinsufficiëntie of leverfunctiestoornis alleen gebruiken als voordeel opweegt tegen nadeel. Na gebruik mond goed spoelen. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. **Interacties**: Farmacokinetische interacties: vanwege mogelijk systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3Aremmers (bijv. ritonavir, cobicistat) en beclometason wordt voorzichtig gebruik en passende controle hierbij geadviseerd. Farmacodynamische interacties: nietcardioselectieve bètablokkers (waaronder oogdruppels) moeten worden vermeden bij gelijktijdig gebruik van formoterol per inhalatie: het effect van formoterol zal afnemen of verdwijnen. Gelijktijdig gebruik van andere bètaadrenergica kan potentieel aanvullende effecten hebben; derhalve is voorzichtigheid hierbij geboden. Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan leiden tot een verlengd QTinterval en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Ldopa, Lthyroxine, oxytocine en alcohol kunnen leiden tot verminderde tolerantie van het hart voor bèta2mimetica. Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder middelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, kan een versterkende werking hebben op hypertensieve reacties. Risico op aritmieën is verhoogd bij gelijktijdige anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen. Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan het hypokaliëmische effect van bèta2agonisten versterken. Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën verhogen bij patiënten die digitalisglycosiden krijgen. Langdurige gelijktijdige toediening met andere anticholinergica, is niet onderzocht en wordt dus niet aanbevolen. **Bijwerkingen**: Vaak (1/10-1/100): pneumonie, faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, dysfonie; soms (1/100-1/1.000): griep, orale schimmelinfectie, orofaryngeale, slokdarm- en vulvovaginale candidiasis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis, allergische dermatitis, hypokaliëmie, hyperglykemie, rusteloosheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, hypo-esthesie, salpingitis, atriumfibrillatie, elektrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyaritmie, hartkloppingen, hyperemie, overmatig blozen, hoesten, productieve hoest, keelirritatie, bloedneus, diarree, droge mond, dysfagie, nausea, dyspepsie, branderig gevoel van de lippen, cariës, huiduitslag, urticaria, pruritus, hyperhidrose, spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselborstpijn, vermoeidheid, asthenie, verhoging van Creactief proteïne, bloedplaatjestelling, vrije vetzuren, bloedinsuline en bloedketonlichaam, verlaging van bloedcortisol. **Bewaren**: In koelkast bewaren (2-8°C). Na aflevering nog maximaal 4 maanden houdbaar bij maximaal 25°C. **Afleverstatus**: UR **Registratienr:** EU/1/17/1208/002 **Vergoeding en prijzen:** Trimbow wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen: zie Z-index. **Registratiehouder**: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma, Italië **Datum**: 23 januari 2019 **Versie verkorte productinformatie**: PM-MED2019-7809. **Chiesi Pharmaceuticals B.V.** Evert van de Beekstraat 1 – 120, 1118 CL Schiphol. tel. 088-5016410, email info.nl@chiesi.com, www.chiesi.nl PM-2019-7991

CHANGE THE PATH OF IPF

OFEV bij idiopathische pulmonale fibrose[1-3]

- remt de afname van de FVC met 50%
- verkleint de kans op een geadjudiceerde acute IPF-exacerbatie
- is effectief in elk stadium van de aandoening
- tweemaal daags 1 capsule

INPULSIS-ON BEVESTIGT LANGE TERMIJN VERDRAAGBAARHEID EN EFFECTIVITEIT[1-3]

OFEV®
nintedanib

Boehringer Ingelheim

Referenties en meer productinformatie elders in deze uitgave. © Boehringer Ingelheim International GmbH. All rights reserved.

PC-NL-100275

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

Trimbow®

De extrafijne triple-therapie bij COPD[1]

ICS + LABA

Step-up

LABA + LAMA

Step-up

Trimbow®

beclometason/formoterol/glycopyrronium (87/5/9 µg)

Indicatie: onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta-2-agonist of een combinatie van een langwerkende bèta-2-agonist en een langwerkende muscarinereceptorantagonist.[1]

Referentie: 1. SmPC Trimbow®.

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad

PM-2019-8456