idoctor

Nr 6 - 2020

Accreditatie aangevraagd

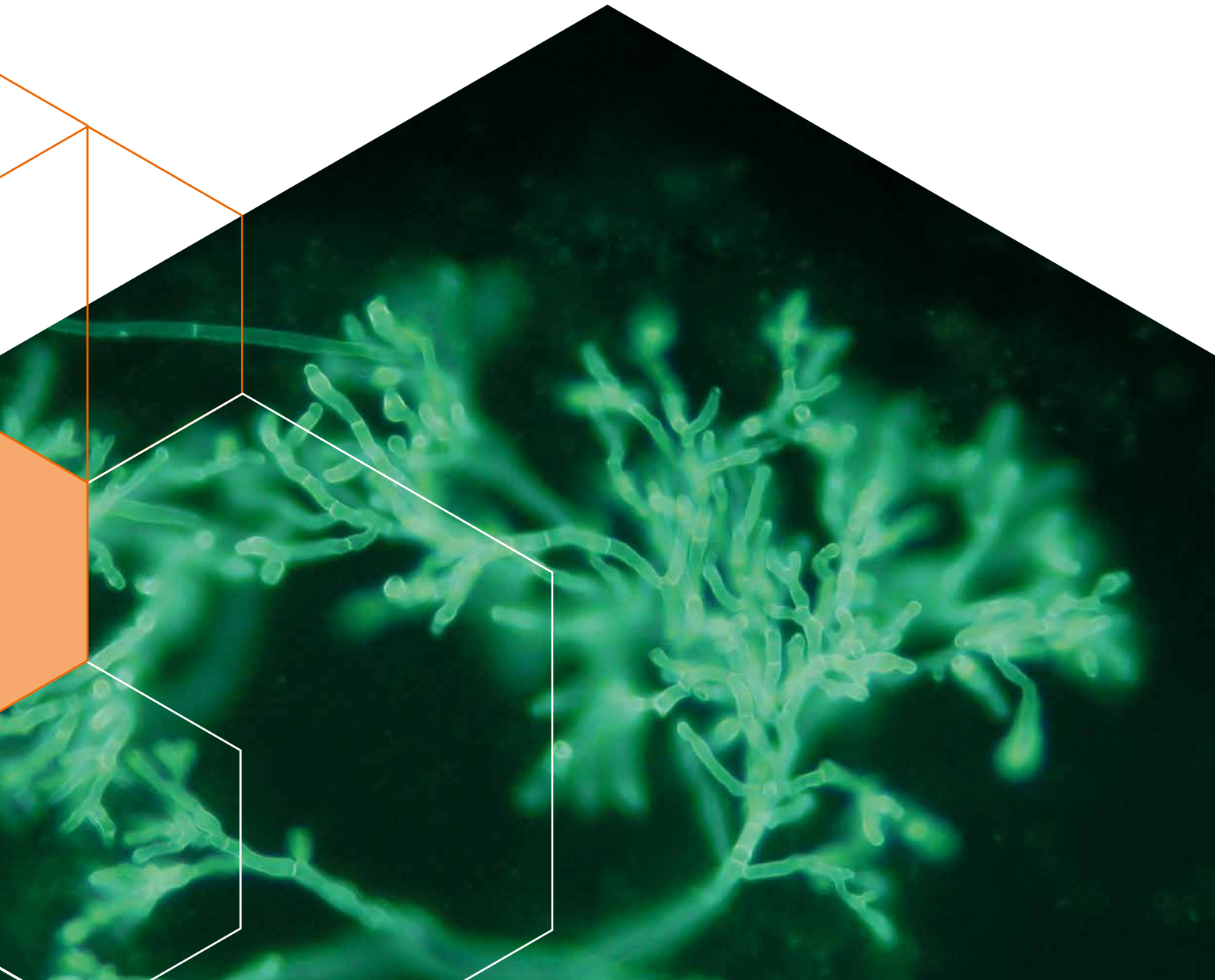
Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Menno van der Eerden

In dit nummer:

Uitdagingen bij diagnose community-acquired pneumonia
Infectieuze COPD-exacerbaties | Tuberculosescreening vóór gebruik immuunsuppressiva
Aspergillus: van bystander naar booming business

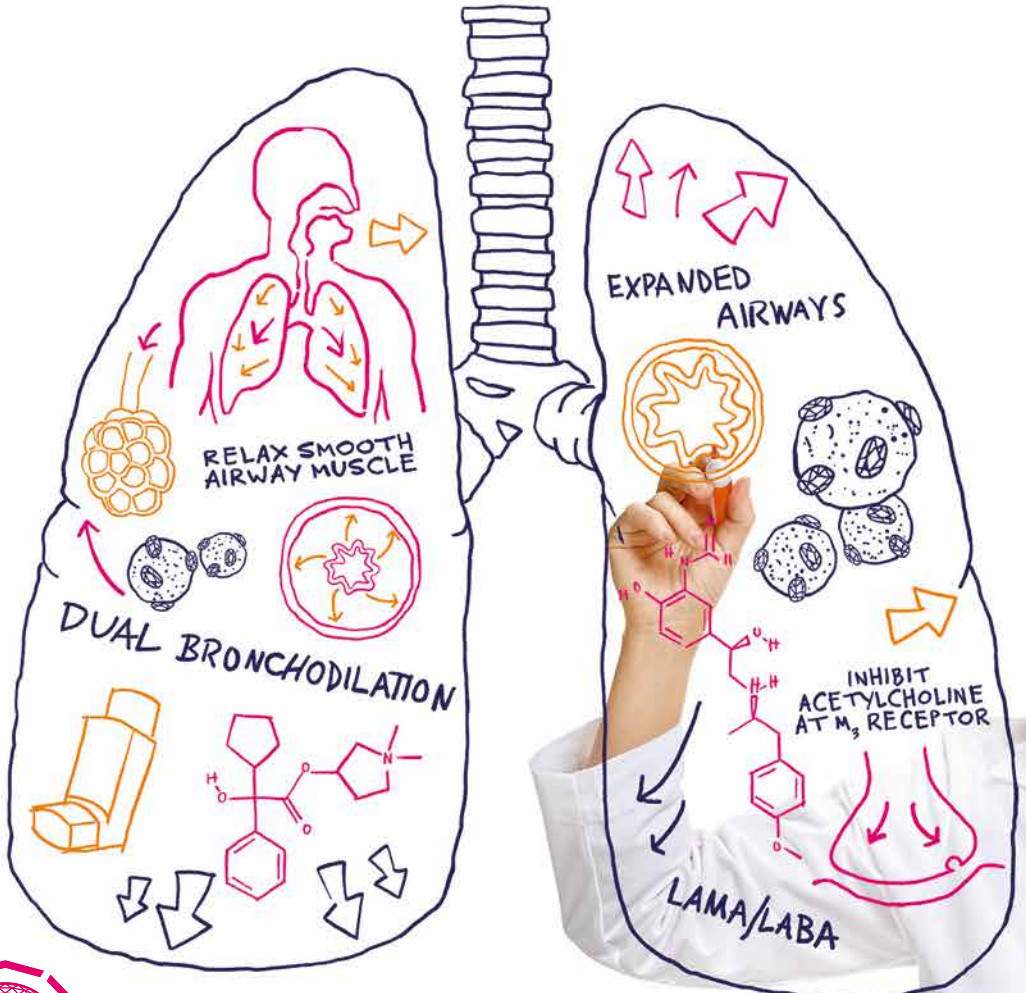


BEVESPI

DE **ENIGE** LABA/LAMA IN DOSIS-AEROSOL

Voor onderhoudsbehandeling bij COPD

DUALE BRONCHUSVERWIJDING MET INNOVATIEVE
AEROSPHERE® TECHNOLOGIE[1,2]



BEVESPI AEROSPHERE®
glycopyrronium 7,2 mcg/formoterol 5 mcg dosis-aërosol

Vergroot je kennis op
http://goto.az/bevespi

Referenties: 1. Nardini S, Camiciottoli G, Locicero S, et al. COPD: Maximization of bronchodilation. *Multidiscip Respir Med.* 2014;9:50. 2. Vehring et al. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir.* 2012;28(42):15015-15023.

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad

AstraZeneca

NL-5065 / Exp 11022021

4
Blijf kritisch nadenken bij behandeling longinfectie-ziekten
Interview met:
Dr. Menno van der Eerden

8
Nascholing
Uitdagingen bij diagnose community-acquired pneumonia
Met medewerking van:
Dr. W.G. Boersma

18
Infectieuze COPD-exacerbaties
Met medewerking van:
Dr. Jan Willem van den Berg
Drs. Michael van Schaik

24
Tuberculosescreening vóór gebruik immuunsuppressiva
Met medewerking van:
Dr. Marleen Bakker

29
Aspergillus: van bystander naar booming business
Met medewerking van:
Dr. Monique Reijers

Hoofdredactioneel

U zult begrijpen dat we bij het samenstellen van dit magazine nog geen idee hadden dat er tijdens de afrondende fase ervan een Corona-pandemie zou uitbreken. Ik hoop van harte dat deze grotendeels voorbij is als u dit magazine onder ogen krijgt. Deze uitbraak maakt meer dan eens duidelijk hoe onvoorspelbaar infectieziekten zijn. Daarom ben ik heel blij met dit magazine over luchtweginfecties dat mede tot stand kwam dankzij de waardevolle inbreng van enkele zeer gewaardeerde collega's.

Luchtweginfecties stellen ons als longarts regelmatig voor uitdagingen. Welke verwekker schuilt achter de klachten waarmee een patiënt zich meldt? Idealiter zouden we de boosdoener met een snelle en simpele test aan het bed opsporen, zodat we weten of een antibioticabehandeling zin heeft – en zo ja, welke? Helaas is dit nog niet de realiteit. Wel zoeken wetenschappers naarstig naar diagnostische tests die sneldiagnostiek naar de verwekker mogelijk maken. In de artikelen over community-acquired pneumonia (CAP) en infectieuze exacerbaties bij COPD leest u over de recente ontwikkelingen op dit terrein.

Het risico op een vals-negatieve of vals-positieve uitslag zo klein mogelijk houden, speelt een rol bij het screenen op een latente tuberculose-infectie (LTBI) bij patiënten die met immuunsuppressiva starten. Een risicoanalyse door middel van een vragenlijst geeft een goede indicatie bij wie een Mantoux-huidtest en IGRA-test uitgevoerd moeten worden.

Het laatste artikel in dit magazine vraagt uw aandacht voor een schimmel die steeds vaker bij onze longpatiënten wordt gevonden: *Aspergillus*, veroorzaker van onder andere invasieve pulmonale aspergillose (IPA). De nieuwe inzichten, zoals beschreven in het artikel, zullen leiden tot meer aandacht voor de diagnostiek en behandeling van deze schimmelinfectie.

Menno van der Eerden
gast-hoofdredacteur

Colofon

Jaargang 3, nummer 6.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (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
Eva Kneepkens

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
IQVIA
One2Health/De Top

Beeld
Vooorpagina + blz 29:
Prof. Paul Verweij,
123 RF
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

Dr. Menno van der Eerden,
longarts Eramus MC

Els Wiegant

"Blijf kritisch nadenken bij behandeling longinfectieziekten"

Blijf kritisch nadenken bij de benadering en behandeling van longinfectieziekten. Daartoe wil longarts dr. Menno van der Eerden van het Erasmuc MC zichzelf en zijn collega's graag aansporen.

Al direct na zijn coschappen wist Menno van der Eerden dat hij later onderzoek wilde gaan doen. "Dat is echt mijn pakkie-an. Ik vind het leuk en interessant dat je met onderzoek vooruitgang in de wetenschap kunt boeken. Het biedt nieuwe inzichten die kunnen leiden tot een verbetering van de behandelpraktijk. Weliswaar gaat het allemaal heel traag en moet je veel geduld hebben, maar als dokter leer je er ook veel van. Je komt meer te weten over een behandeling en kunt kritischer naar artikelen kijken. Ik besteed nu de helft van mijn tijd aan patiënten en de helft aan onderzoek. Dat vind ik een mooie balans."

Hoog sterftecijfer

Na zijn studie in Amsterdam UMC deed Van der Eerden promotieonderzoek naar de behandeling van longontsteking bij dr. Wim Boersma, longarts in de huidige Noordwest Ziekenhuisgroep in Alkmaar. Dat is ook het eerste onderwerp van zijn keuze voor dit magazine: community-acquired pneumonia (CAP) en de ontwikkelingen daaromtrent.
Het is een onderwerp waar relatief weinig aandacht voor is, zegt Van der Eerden. Op zich wel begrijpelijk, vindt hij, want er is ook weinig 'dynamiek' op het onderwerp. "De ziekteveroorzakers zijn al jaren dezelfde, de behandeling ook, dus er is niet veel nieuws onder de zon. Toch is aandacht ervoor belangrijk: longontsteking komt nog vaak voor en het sterftecijfer is nog altijd hoog. En dat laatste is veelal te danken aan een te late start van de juiste behandeling."

Verbreden en versmallen

Twee jaar geleden verscheen een update van de richtlijn voor CAP. "Het verschil met de vorige versie is dat het antibiotica-advies is aangepast. Ontdekt is namelijk dat er veel gram-negatieve bacteriën voorkomen bij patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen, met name bij een CURB 3-5-score. Is een longontsteking ernstig en belandt de patiënt op de intensive care, dan moet je met de antibiotica ook atypische bacteriën afdekken, zoals legionella of mycoplasma."
Ondanks die aanbeveling is het zaak dat artsen kritisch blijven nadenken en consciëntieus onderzoek blijven doen, adviseert Van der Eerden. "Je geeft liever smalspectrum antibiotica. Dat geeft minder kans op bijwerkingen en resistentievorming. Daarom blijft het zo belangrijk om de ziekteverwekker op te sporen en dat kan door consequent bij binnenkomst van de patiënt direct een sputum-, bloedkweek en urinetesten te doen. Vind je de verwekker, blijf dan niet in dat breedspectrum antibiotica hangen, maar pas de medicatie aan. Het devies is: verbreden tótdat je hebt ontdekt welke bacterie het is, en dan versmallen."

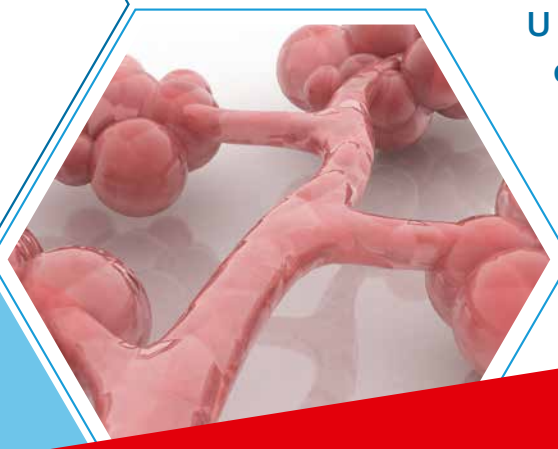
PCT en CRP

Opsporen van de ziekteverwekker is helaas niet altijd mogelijk. Van der Eerden verwijst naar zijn promotor Wim Boersma, die stelt dat de veroorzaker in 40 tot 50 procent van de gevallen niet te vinden is. "Dan moet je dus doorgaan met dat brede antibioticaspectrum."
Bij het detecteren van ziekteverwekkers kunnen biomarkers een rol spelen. Een grote cohortstudie onder 925 patiënten heeft laten zien dat een hoge PCT-waarde (procalcitonine) bij presentatie op de eerste hulp nauwkeurig kan voorspellen welke patiënten een positieve bloedkweek zouden hebben.
In de Noordwest Ziekenhuisgroep, waar Boersma werkt, wordt bij een verdenking op influenza al enige tijd gebruikgemaakt van een algoritme op basis van de combinatie van PCT met CRP (C-reactive protein). Van der Eerden: "Is het PCT-gehalte laag, dan wordt volgens hun protocol de longontsteking veroorzaakt door influenza en hoef je dus geen antibiotica te gebruiken. Maar deze aanpak is nog geen landelijk beleid."
Wel algemeen aanvaard is het gebruik van CRP als biomarker om het beloop van een CAP te volgen. Van der Eerden: "CRP, een soort eiwit dat in de lever wordt geproduceerd, geeft de mate van ontsteking aan en kan helpen om te bepalen hoe lang je moet behandelen met antibiotica. Daalt het CRP-gehalte snel en knapt de patiënt ook goed op, dan kun je bij een patiënt met een CURB 0-2-score al na vijf in plaats van na zeven dagen stoppen met behandelen."

Baanbrekend

De schijnwerper wil Van der Eerden ook richten op infectieuze COPD-exacerbaties. De reden die hij daarvoor noemt, is: overbehandeling met antibiotica, zowel in Nederland als in de rest van de wereld. Wereldwijd krijgt 86 procent van de

SMALL AIRWAYS SYMPOSIUM 2020



U wordt tijdens dit symposium bijgepraat over de laatste stand van wetenschap en praktijk rondom het functioneren en behandelen van de kleine luchtwegen bij obstructieve longziekten.

HEADLINES

VANWEGE HET CORONAVIRUS WORDEN DEZE SYMPOSIA UITGESTELD TOT NAJAAR 2020

BOORT!

Voorzitter: **Joost van den Aardweg**
Locatie: **Amsterdam**
Datum: **20 april 2020**

Voorzitter: **Niels Patberg**
Locatie: **Zwolle**
Datum: **21 april 2020**

Voorzitter: **Jasmijn van Campen**
Locatie: **Den Haag**
Datum: **22 april 2020**

Voorzitter: **Anneke van Veen**
Locatie: **Nijmegen**
Datum: **23 april 2020**

Accreditatie is aangevraagd bij de NVALT.

Chiesi College

ALTIJD GEACCREDITEERD. ALTIJD ACTUEEL.

PM-2020-8789

patiënten die een COPD-exacerbatie hebben, niet alleen prednison of steroïden, maar ook antibiotica.
Dat is lang niet altijd nodig, zegt Van der Eerden. "Vaak wordt antibiotica ten onrechte voorgeschreven. Op wereldschaal leidt dit tot een toename van antibioticaresistentie. Als artsen en onderzoekers proberen we constant een manier te vinden om te bepalen welke patiënt we antibiotica moeten geven en welke niet. Tot nu toe is daar geen eensluidende test voor."
Zelf heeft de Rotterdamse longarts het initiatief genomen om, samen met collega's uit het Isala Ziekenhuis in Zwolle, een grote, driejarige studie op te zetten naar het gebruik van PCT als biomarker bij patiënten met een COPD-exacerbatie. Met de hulp van meerdere ziekenhuizen is zijn aanvraag voor een ZonMw-subsidie nu in de tweede ronde beland. Of die wordt gehonoreerd, hoort hij in juli.
"We willen één groep patiënten behandelen met behulp van PCT. Is die verhoogd, dan krijgt de patiënt antibiotica. Is die verlaagd, dan niet. De uitkomsten willen we vergelijken met patiënten die volgens de *usual care* zijn behandeld, oftewel: waarbij de arts dat bepaalt. De vraag is of de uitkomsten naar therapiefalen dan hetzelfde zijn. Als dat zo is, dan denk ik dat we een betrouwbaar middel in handen hebben op te bepalen of je wel of geen antibiotica moet voorschrijven. Ja, dat zou wel baanbrekend kunnen zijn."

Alleen tussengroep testen

Net als voor CAP is er eveneens een vernieuwde richtlijn voor de screening van latente tuberculose, voorafgaand aan een immuunsuppressieve therapie. "Een actieve, acute tuberculose kan tijdens behandeling met immunosuppressiva ernstige gevolgen hebben. Bij de start van een behandeling met TNF-α-remmers en prednison, die immers de werking van het immuunsysteem onderdrukken, wil je zeker weten dat een patiënt geen latente tbc heeft. Want latente tbc komt nog steeds voor, ook in Nederland. Er zijn vanuit verschillende beroepsgroepen altijd veel vragen over dit onderwerp: hoe een patiënt hierop moet worden gescreend, hoe je de uitkomsten moet interpreteren en wanneer je een behandeling start."
Tot voor kort, zegt Van der Eerden, werd aangeraden altijd een Mantoux-huidtest en een IGRA-test uit te voeren. In de nieuwe richtlijn is dat veranderd. "De richtlijn laat zien dat je met behulp van een vragenlijst een risicoanalyse kunt maken. Patiënten die zeer laag risico op acute tuberculose hebben, worden er daarmee direct uitgefilterd. Die hoef je verder niet te testen. Ook de patiënten die zeer hoog risico op latente tbc hebben, worden eruit gehaald. Die moet je direct behandelen en hoef je evenmin te testen. Alleen bij de tussengroep moet je dus nog een Mantoux- en een IGRA-test doen. Dat scheelt veel energie, tijd en geld."

> "Longontsteking komt nog vaak voor en het sterftecijfer is nog altijd hoog.

Vervelend

Het laatste onderwerp op Van der Eerdens lijst is de behandeling van invasieve pulmonale aspergillose (IPA). Dat hij daarvoor kiest, heeft twee redenen. "De eerste is de toename van de resistentie van de aspergillus-schimmel, die onder meer te wijten is aan het gebruik van bestrijdingsmiddelen in de landbouw. Hij kan daardoor moeilijk te behandelen zijn."
De tweede reden is het hoge sterftecijfer van deze ziekte. "Vooral onder mensen die een hematologische maligniteit hebben, zoals leukemie. Maar we zien ook patiënten met astma en COPD die een aspergillusinfectie krijgen. Dat is vaak wel een chronische vorm, maar die kan ook heel vervelend zijn. Bovendien lopen patiënten die met griep in een ziekenhuis worden opgenomen, de kans om een invasieve pulmonale aspergillose erbij te krijgen."
Van der Eerden vindt het van belang dat er meer urgentie en awareness voor deze ziekte is. "We kunnen IPA tegenwoordig beter en sneller diagnosticeren en behandelen. Ik zou de collega's erop willen attenderen dat ze alert zijn op deze acute en chronische vorm van de ziekte en niet denken: het zal wel een schimmelinfectie zijn. IPA is goed te detecteren en ook bij deze ziekte geldt: hoe langer je wacht met behandelen, hoe slechter de prognose is."

NASCHOLING

Uitdagingen bij diagnose community-acquired pneumonia

Judith Cohen

Met medewerking van:
Dr. W.G. Boersma,
longarts Noordwest Ziekenhuisgroep

Samenvatting

Community-acquired pneumonia (CAP) is een vaak voorkomende infectieziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Diagnostiek naar de etiologie van de verwekker is uitdagend en regelmatig wordt helemaal geen verwekker aangetroffen. De laatste jaren is veel vooruitgang geboekt bij de identificatie van (combinaties van) biomarkers. Die helpen de arts om bacteriële van virale infecties te onderscheiden en om te voorspellen of de behandelduur met antibiotica gereduceerd kan worden. Ook zijn er nieuwe ontwikkelingen op het gebied van sneldiagnostiek naar pathogenen.

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

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Bent u bekend met de meest voorkomende verwekkers van CAP;
- Bent u bekend met biomarkers die van waarde zijn bij de diagnose en behandeling van CAP;
- Heeft u inzicht in hoe u zo nauwkeurig mogelijk een bacteriële oorzaak van CAP van een virale oorzaak kunt onderscheiden;
- Bent u op de hoogte van het arsenaal aan sneldiagnostiek naar verwekkers van CAP.

Een community-acquired pneumonia (CAP) is gedefinieerd als een acute symptomatische onderste luchtweginfectie, opgelopen buiten het ziekenhuis en waarbij een radiologisch infiltraat wordt aangetoond. CAP is een vaak voorkomende aandoening: de jaarlijkse incidentie in het Westen wordt geschat op 5-11 gevallen per 1000 volwassenen. Bovendien gaat CAP gepaard met een hoge ziektelast, morbiditeit en mortaliteit, met name onder ouderen. Zo is CAP de nummer één doodsoorzaak van sterfte door een infectie in het Westen.[1]

Diagnose

Een CAP kan worden bevestigd als bij patiënten van buiten het ziekenhuis met een klinisch beeld van pneumonie (koorts, algemeen ziekzijn, kortademigheid, hoesten en opgeven van slijm), een infiltraat zichtbaar is op de röntgenfoto. Een zichtbaar infiltraat is niet noodzakelijk, maar maakt de diagnose CAP wel waarschijnlijker. Dat blijkt ook uit de sensitiviteit van de eerste röntgenfoto om een pneumonie te detecteren, die varieert tussen 60-70% vergeleken met een hoge resolutie CT-scan (HRCT) – overigens wordt een HRCT niet aanbevolen tijdens het initiële diagnostische traject van CAP.[1] Uit onderzoek blijkt dat de zichtbare afwijkingen op een röntgenfoto niet voorspellend zijn voor de origine van de verwekker van de CAP.[1,2]

Verwekkers

Er zijn maar weinig studies gedaan naar de pathogene oorzaken van CAP, maar uit die paar studies komt wel duidelijk naar voren dat de meest voorkomende verwekkers van CAP in Nederland zijn: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae en Mycoplasma. pneumoniae* (zie tabel 1). Daarnaast is in Nederland tussen 1999 en 2006 het aantal legionella-infecties gestegen. Sindsdien bleef dat aantal stabiel met een geschatte 440 gevallen per jaar. Tussen 2007 en 2010 werd een toename van het aantal *Coxiella burnetii*-infecties leidend tot een CAP waargenomen. Er was toen sprake van een grote uitbraak van Q-koorts in Nederland.

Legionella en *Coxiella* zijn zogeheten atypische pathogenen en worden zeer weinig gezien in de tweede lijn. Ook zijn atypische pathogenen geassocieerd met het 'niet-respiratoire'-seizoen (lente/zomer), een leeftijd onder de 60 jaar, het mannelijk geslacht en de afwezigheid van COPD.[1,3] Bij bijna de helft van de patiënten met een CAP wordt geen pathogene oorzaak gevonden.[1]

Bij zeer ernstige klinische uitingsvormen van CAP dient naast *S. pneumoniae* ook gedacht te worden aan *Legionella spp, S. aureus* en Gram-negatieve verwekkers, aangezien deze bij ernstige klinische uitingsvormen vaker de oorzaak zijn dan bij mildere uitingen van CAP.[1]

Het bovenstaande in overweging nemende, is de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) van mening dat er onvoldoende bewijs is dat men op basis van klinische gegevens kan voorspellen welke verwekker ten grondslag ligt aan de CAP.

> Bij het stellen van de diagnose CAP is de verwekker doorgaans nog niet geïdentificeerd.

Wel stelt de SWAB dat er bepaalde risicofactoren geassocieerd zijn met de kans op een legionella-pneumonie, namelijk: buitenlandreizen, verblijf in een hotel, mannelijk geslacht en roken.[1]

Onderzochte populaties			
	Eerste lijn	Ziekenhuis	Intensive Care
	1 studie [4]	2 studies [5,6]	1 studie [7]
S. pneumoniae	6%	8-24%	22%
H. influenzae	9%	3-5%	7%
Legionella spp	0%	1-6%	1%
S. aureus	0%	1-2%	10%
M. catarrhalis	0%	0-1%	0%
Enterobacte-riaceae	0%	2-5%	8%
Pseudomonas aeruginosae	0%	0-2%	5%
M. pneumoniae	9%	1-3%	0%
Chlamydophila spp	2%	0-7%	0%
C. burnetii	0%	0-14%	1%
Viraal (bv Influenza)	37%	3-5%	17%
Overige	2%	2-3%	10%
Geen pathogeen geïdentificeerd	33%	63-65%	25%

Tabel 1. Meest voorkomende verwekkers van CAP in Nederland.[1]

Antibiotica

Bij het stellen van de diagnose CAP is de verwekker doorgaans nog niet geïdentificeerd. Daarom wordt de behandeling op empirische basis ingesteld (zie tabel 2). In het influenza-seizoen zal bij een vastgestelde CAP ingeschat moeten worden of het klinische beeld past bij een 'pure' influenza of dat er mogelijk sprake is van een onderliggende bacteriële infectie of een combinatie van beide. Deze verwekkers zijn in de praktijk erg lastig te onderscheiden. De richtlijn van de SWAB beveelt aan om bij een verdenking van een bacteriële infectie een antibiotische behandeling te kiezen die *S. pneumoniae* dekt, aangezien dit de vaakst geïsoleerde bacteriële oorzaak van CAP is in Nederland. Penicilline/amoxicilline is dan het middel van eerste keus. Penicilline-resistentie is bij *S. pneumoniae* in Nederland zeer zeldzaam, dus hiermee hoeft alleen rekening te worden gehouden in het geval van onvoldoende therapeutische respons op eerder gegeven penicilline of amoxicilline, of bij een recente buitenlandreis.[1]

> Er is onvoldoende bewijs dat men op basis van klinische gegevens kan voorspellen welke verwekker ten grondslag ligt aan de CAP.

Stappenplan	
1.	Snelle start van antibiotische therapie
2.	Antibiotica-keuze o.b.v. SWAB-richtlijn
3.	Aanpassen dosis en dosisinterval o.b.v. nierfunctie
4.	Switch van intraveneus naar oraal als patiënt klinisch stabiel is en o.b.v. de SWAB-criteria
5.	Stroomlijnen antibiotica naar pathogeen-specifieke therapie
6.	Twee bloedkweken afnemen
7.	Gebruik een scoringssysteem om ernst van de CAP vast te leggen
8.	Legionella-antigeentest indien klinische verdenking op legionella infectie of bij een zeer ernstig zieke patiënt

Tabel 2. Stappenplan voor empirische antibioticabehandeling bij CAP.[1]

Duur van de behandeling

Op basis van verschillende studies concludeert de SWAB dat patiënten met een milde tot (matig-)ernstige CAP, die met een ß-lactam-antibioticum (waaronder penicilline) of fluoroquinolone worden behandeld, voldoende hebben aan een behandelduur van 5-7 dagen, mits het klinisch beeld in 3 dagen na start van de behandeling substantieel is verbeterd. Een legionella-pneumonie wordt doorgaans 7-10 dagen behandeld, mits er sprake is van een goede klinische respons.[1]

Biomarkers

Er worden steeds meer biomarkers ontdekt. Deze kunnen voor de volgende doeleinden gebruikt worden:

- vaststellen van de ernst van de CAP;
- voorspellen van de mortaliteit;
- voorspellen van de etiologie van de verwekker;
- monitoren van de antibiotische behandeling;
- voorspellen van complicaties;
- reduceren van de behandelduur met antibiotica.

Er zijn meerdere onafhankelijke factoren geïdentificeerd die het risico op sterfte door een CAP voorspellen, zoals procalcitonine (PCT), 'soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1' (sTREM-1), CD-14, C-reactive protein (CRP) en natriuretische peptides.
Andere genoemde diagnostische biomarkers die onderzocht zijn, maar tot nog toe met wisselend succes zijn: cytokines (o.a. TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), copeptine, vrije cortisol, D-dimeer, pro-adrenomedulline en serum-amyloid-A.[1]

Veelbelovende biomarkers CRP en PCT

CRP is een betrouwbaardere biomarker voor een CAP dan de meer gangbare leukocytentelling. In de eerste lijn wordt het CRP al enige tijd als point-of-care (POC) – diagnostiek aan het bed – gebruikt om vast te stellen of een CAP de meest waarschijnlijke diagnose is. Hierbij wordt een afkapwaarde van 20 mg/ml gehanteerd; bij een lagere CRP-waarde is een CAP onwaarschijnlijk, terwijl een CRP-waarde >100 mg/ml zeer suggestief is voor de aanwezigheid van een CAP.[1]
Desalniettemin is het CRP *alleen* geen betrouwbare maat voor de beslissing om wel of geen antibiotica voor te schrijven. Deze beslissing kan beter gebaseerd worden op de combinatie van CRP met PCT (zie 'Combinaties van biomarkers'), want die combinatie heeft een sensitievere discriminatieve waarde voor de keuze voor wel of geen antibiotica.

PCT heeft een grotere diagnostische betrouwbaarheid dan de CRP-waarde als biomarker voor een CAP.[1] PCT is een marker om een bacteriële infectie mee aan te tonen en kan zo een bacteriële infectie onderscheiden van een virale infectie. Een grote cohortstudie onder 925 patiënten liet zien dat een hoge PCT-waarde bij presentatie op de eerste hulp nauwkeurig kon voorspellen welke patiënten met een CAP een positieve bloedkweek zouden hebben. PCT voorspelde dit beter dan de leukocytentelling, CRP en andere klinische parameters.[8]
Hiernaast liet een prospectieve studie zien dat een PCT-waarde >0.1 ng/ml suggestief is voor een bacteriële infectie bij patiënten met COPD en een pneumonie.
Echter, andere studies lieten zien dat de sensitiviteit en specificiteit van PCT ontoereikend waren om betrouwbaar onderscheid te maken tussen een bacteriële en virale verwekker.[1] Een studie, waar o.a. patiënten met een CAP aan meededen, liet zien dat het aantal antibioticavoorschriften afnam met bijna 15% als een PCT-afkapwaarde van 0,5ng/ml werd gehanteerd. Deze afname in antibiotica had geen nadelige invloed op de uitkomst van de CAP. Een PCT-waarde >0.5 ng/ml werd suggestief bevonden voor een bacteriële infectie. Bij een PCT-waarde tussen 0.25-0.50 ng/ml werd de aanwezigheid van een bacteriële infectie dubieus bevonden. En bij een PCT-waarde < 0.25 ng/ml werd antibiotische behandeling ontraden.[9]

Combinaties van biomarkers

Aangezien de sensitiviteit en specificiteit van een aantal goed onderzochte biomarkers nog te wensen overlaten, wordt nu onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van combinaties van biomarkers. De Noordwest Ziekenhuisgroep maakt al enige tijd gebruik van een behandelalgoritme op basis van de biomarkercombinatie CRP met PCT bij een verdenking op Influenza(zie figuur 1).

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]

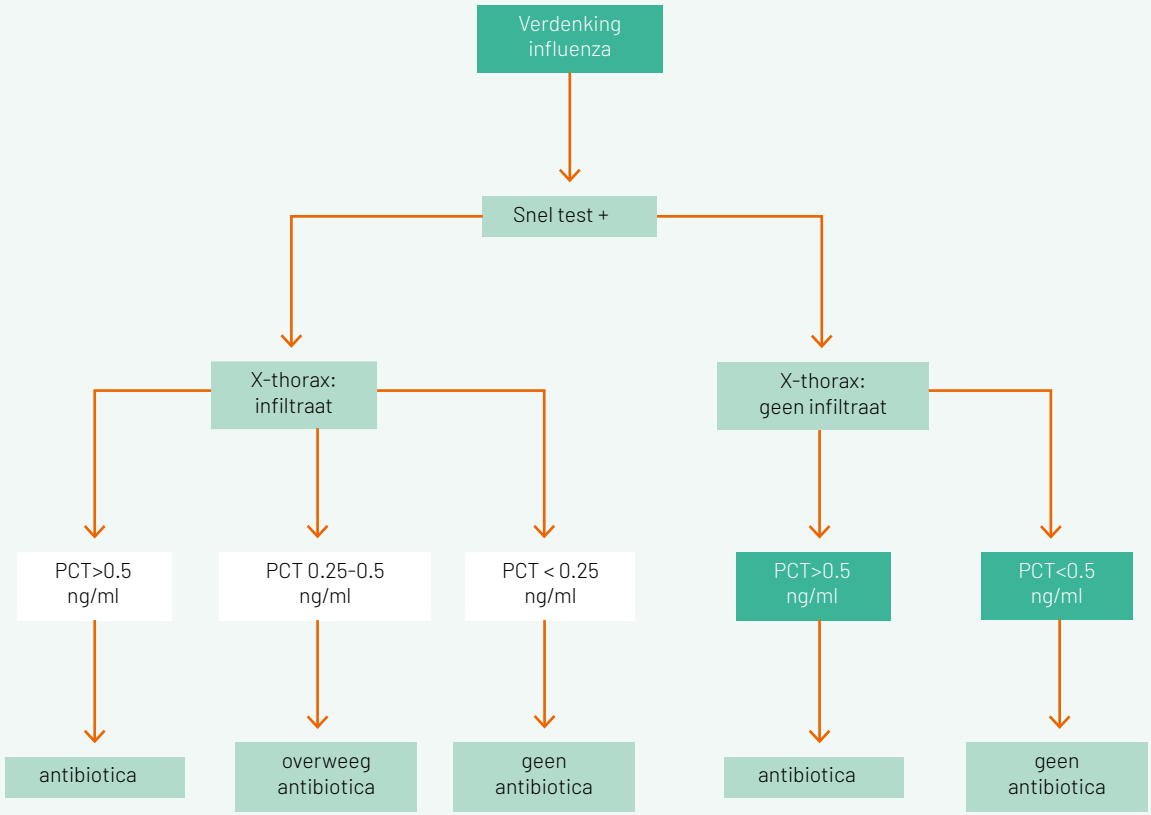
Symbicort® Turbuhaler® is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd met een langwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist geschikt wordt geacht (stap 3-5 astmabehandeling)

NL-4401/Exp 31122020

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad

Symbicort®

Budesonide/ Formoterol



Figuur 1. Behandelalgoritme bij verdenking CAP o.b.v. influenza (beschikbaar gesteld door W.G. Boersma).

Eerder werd ook aangetoond dat de combinatie van een myxovirus-A-immunoassay met CRP (beide los van elkaar onvoldoende sensitief en specifiek) een snelle en nauwkeurige POC was met een goed vermogen om bacteriële oorzaken van virale te onderscheiden.[10] Deze POC-test, die binnen 10 minuten al resultaat geeft, had in de vorm van FebriDx bij bovenste luchtweginfecties een sensitiviteit van 95% (95% BI 77-100%), specificiteit van 94% (88-98%), positief voorspellende waarde van 76% (95% BI 59-87%) en een negatief voorspellende waarde van 99% (95% BI 93-100%) om bacteriële oorzaken van virale te onderscheiden. Hiermee is FebriDx een goed voorbeeld van hoe betrouwbaar POC-testen in de eerstelijns-setting kunnen zijn.[11]

Sneldiagnostiek

Een gramkleuring van het sputum kan bijdragen aan een snellere identificatie van het verantwoordelijke pathogeen, waardoor eerder gericht behandeld kan worden. De effectiviteit van de gramkleuring is echter nog onvoldoende aangetoond, waardoor artsen nog steeds vooral vertrouwen op het kweken van bloed en sputum. Bij bloed- en sputumkweken duurt het echter lang voordat er een uitslag is en die kweken dragen dus niet bij aan een snelle identificatie van de verwekkers. Wel zijn de bloed- en sputumkweken van belang voor het toespitsen van de antibiotische therapie, uiteraard mits er een pathogeen geïsoleerd kan worden.[1]

De urinetest naar legionella-antigeen wordt veel gebruikt bij patiënten met een ernstige CAP, maar lijkt niet altijd conclusief te zijn. De sensitiviteit om legionellose aan te tonen blijkt laag, en de test is het meest sensitief bij patiënten met bacteriëmie. Daarentegen blijkt de urinetest naar pneumokokken-antigeen een zeer hoge specificiteit te hebben en die test kan de aanwezigheid van S. pneumoniae als verwekker van de CAP zeer waarschijnlijk maken. Wel dient men zich ervan bewust te zijn dat pneumokokken-antigenen ook aanwezig kunnen zijn bij patiënten met COPD-exacerbaties zonder een pneumonie.[2]

> De sensitiviteit en specificiteit van een aantal goed onderzochte biomarkers laat nog te wensen over.

PCR

PCR is een methode om kleine hoeveelheden DNA-gedeeltes (zoals in dit geval uit pathogenen) te vermenigvuldigen, waardoor andere analyses dan voorheen mogelijk zijn. De PCR-test is eerder positief dan serologie en een stuk sneller dan een kweek, en heeft een hoge sensitiviteit om pathogenen aan te tonen.

Er worden steeds meer PCR-testen ontwikkeld voor atypische pathogenen. De validatie van die testen is echter nog niet afgerond, maar toch beveelt de SWAB aan om PCR-testen voor respiratoire virussen en atypische pathogenen te doen.[1] De uitslag van de PCR-test naar respiratoire virussen, die met een keelswab wordt afgenomen, is veelal binnen een half uur bekend. Een PCR-sneltest kan tot 15 bacteriën en virussen aantonen en kost ongeveer 80 euro.

16-S

16-S is een soort PCR-techniek. Het 16S-rDNA-gen codeert voor het kleine ribosoomdeel van bacterieel rRNA dat het boodschapper-RNA (mRNA) afleest. De DNA-sequentie in specifieke regio's van het 16S-rDNA-gen in bacteriën is zeer goed behouden gebleven. Daardoor treden weinig mutaties op in dit gebied en kan gebruik gemaakt worden van universele bacteriële primers – de korte stukjes DNA die gebruikt worden als startpunt van de PCR. De DNA-sequentieanalyse wordt in de test vergeleken met de DNA-sequentie van zeer veel bacteriesoorten in bestaande databanken.[12] Met 16-S-PCR kan dus relatief vlot de etiologie van de verwekker van een CAP achterhaald worden. De 16-S-PCR werd gevalideerd door het aantonen van pathogenen in het bloed van patiënten met sepsis.[13]

Met behulp van 16-S-PCR hebben onderzoekers een niet te kweken *H. influenzae* in het sputum bij een patiënt met CAP kunnen aantonen [14], al lijkt de 16-S-PCR sensitiever te zijn wanneer deze in een steriel medium wordt toegepast zoals pleuravocht, daar waar bijvoorbeeld sputum vaak gekoloniseerd of verontreinigd is met diverse pathogenen.

Toch is de specificiteit van de methode niet optimaal, en ook wordt met deze techniek geen resistentiepatroon gegenereerd. 16-S-PCR zal zich dus in de toekomst kunnen bewijzen als sneltest waardoor een CAP gerichter behandeld kan worden (pathogeenspecifiek), maar kweken zullen het daadwerkelijke resistentiepatroon moeten aantonen. Hierom wordt 16-S-PCR gezien als een aanvulling op het huidig diagnostisch arsenaal. Het zal moeten blijken hoe en of longartsen gebruik gaan maken van deze techniek, en dan met name bij zeer ernstig zieke patiënten bij wie snelle identificatie van de verwekker van levensbelang is en een pleuravochtpunctie gerechtvaardigd is.

Conclusie

CAP is een vaak voorkomende infectieziekte die ernstig kan verlopen. De SWAB-richtlijn geeft goede handreikingen voor diagnostiek en behandeling, maar desondanks is er – zeker bij ernstige klinische beelden van de CAP - een behoefte aan snellere identificatie van de pathogene verwekker van de CAP. Het lijkt erop dat een combinatie van biomarkers, zoals de combinatie van CRP en PCT, in de toekomst van grote waarde zal zijn bij het inschatten of een CAP een bacteriële of virale oorzaak heeft. Nieuwe PCR-technieken, zoals de 16-S-PCR, zijn ook veelbelovend en kunnen bijdragen aan snellere identificatie van pathogene verwekkers.

Casus

Dhr. X is 84 jaar oud en is sinds drie dagen opgenomen op de afdeling Klinische Geriatrie met het beeld van een bilaterale pneumonie. De longarts wordt in consult gevraagd voor aanvullende diagnostiek. Dhr. X knapt namelijk helemaal niet op na de initiële behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur.

Voorgeschiedenis

Dhr. X is bekend met hypertensie, status na CABG in 2003, refluxklachten, levercirrose (Child-Pugh) graad A en status na alcoholmisbruik. Sinds 2004 is hij nuchter en blijft de cirrose stabiel. Hij is een roker, ca. 50 pakjaren. Hij is weduwnaar en woont zelfstandig. Hij heeft de afgelopen jaren geen reizen naar het buitenland gemaakt. Zijn medicatie bestaat uit lisinopril 20mg en metoprolol 100mg.

Lichamelijk onderzoek

U ziet een adipeuze oudere man, leeftijd conform kalenderleeftijd. BMI 30m^2/kg. De ademhaling is tachypnoïsch met 24 ademhalingen/minuut, sO2 88%, RR150/96, p88/min r.a. en T 39.9°C. Hij maakt een zieke indruk.
Er zijn geen aanwijzingen voor ascites of tekenen van portale hypertensie, aan hart/abdomen/hoofd/hals geen afwijkingen. Bij auscultatie van de longen hoort u beiderzijds fijne crepitaties en mild expiratoir piepen. Percussie is beiderzijds in de ondervelden gedempt.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek: CRP 214, leuko's 6,8, Na 128, K 3,4, MDRD 58, LDH 480, ASAT 112, ALAT 128.
Röntgenfoto: bilateraal infiltraat zichtbaar.

Wat is uw diagnose?

U stelt op basis van het radiologische en klinische beeld en het feit dat patiënt de klachten buiten het ziekenhuis/verpleeghuis opliep de diagnose CAP.

Uw eerste indruk: is dit een virale of een bacteriële infectie?

- Viraal
- Bacterieel

Wat pleit voor welke etiologie?

Welke behandeling had u gestart als u de klinisch geriater van dienst was geweest drie dagen geleden?

Had u ook antibiotica gestart en zo ja, waarom?

Had u naast CRP ook een PCT aangevraagd en waarom wel/niet?

Vervolg

De afdeling Klinische Geriatrie had al bloed- en sputumkweken ingezet. Helaas moet u nog een dag of drie wachten voordat de eerste uitslagen bekend zijn. U zet een urinetest naar legionella-antigeen in, gezien het ernstige klinische beeld. Deze test blijkt positief te zijn.

Vraag: welke bevindingen pasten bij een legionellapneumonie? Kruis alle bevindingen aan die hierbij passen:

a. Bilaterale infiltraten
b. Ernstig ziek zijn
c. CRP 214 maar met normale leuko's
d. Hyponatriëmie
e. Normokaliëmie
f. Verhoogd LDH
g. ASAT-/ALAT-verhoging
h. Roker
i. Woont zelfstandig
j. Geen buitenlandreis

Uitleg

Een ernstig beeld van CAP is geassocieerd met een legionella-pneumonie, ook een hoog CRP in combinatie met normale leukocytentelling past hierbij, evenals de hyponatriëmie en het verhoogde LDH. Rokers hebben een hogere voorafkans op een legionella-infectie.

Vervolg casus en uitleg

Dhr. X was weliswaar niet in het buitenland of in een hotel geweest, maar er bleek in aanloop naar zijn ziekzijn aan de verwarming in zijn woning te zijn gesleuteld. Vermoed wordt dat dit de bron van zijn legionellabesmetting is geweest. Na een antibioticaswitch naar moxifloxacine en enkele dagen O2-suppletie knapt dhr. X. voldoende op en kan hij thuis aansterken.

De casus van dhr. X is een klassieke 'instinker'. De combinatie van normale leukocytentelling en een hoog CRP zou een influenza kunnen doen vermoeden. Een PCT-bepaling had wellicht uitkomst geboden voor het vraagstuk: wel of niet behandelen met antibiotica? In deze casus kreeg dhr. X wel antibiotica. Men had toen nog niet kunnen weten dat er sprake was van een atypisch pathogeen. De enige indicatoren die suggestief waren voor een legionella-infectie waren: de ernst van de CAP en, in mindere mate, de bloedafwijkingen. Deze casus is zeer illustratief voor de diagnostische uitdagingen rondom CAP, en benadrukt het belang van kritische evaluatie en het combineren van prognostische factoren als klinisch beeld, en combinaties van biomarkers voor CAP.

Referenties

1. SWAB richtlijn 'Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults: 2016 Guideline Update From The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). www.swab.nl, geraadpleegd januari 2020.
2. Boersma WG, Daniels JM, Lowenberg A, Boeve WJ, van de Jagt EJ. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. Respir Med 2006;100:926-32.
3. Spoorenberg S, Bos WJ, Heijligenberg R et al. Microbial aetiology, outcomes, and costs of hospitalisation for community-acquired pneumonia; an observational analysis. BMC Infect Dis 2014 Jun 17;14:335.
4. Graffelman AW, Knuistingh NA, le Cessie S, Kroes AC, Springer MP, van den Broek PJ. Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice. Br J Gen Pract 2004;54:15-9.
5. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2023-30.
6. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;372:1312-23.
7. van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, et al. Comparative Analysis of the Host Response to Community- acquired and Hospital-acquired Pneumonia in Critically Ill Patients. Am J Respir Crit Care Med 2016.
8. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. Chest 2010;138:121-9.
9. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363(9409):600-7.
10. Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. Eur Clin Respir J 2015;2:28245.
11. Sambursky R, Self W, Rosen J et al. A prospective, multi-center US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. Annals of Medicine 208; 50(5):420-419.
12. Van Hattem JM, de Wever B. 16S-rRNA-sequentieanalyse. Ned Tijdschr Geneeskd 2019;163:D4171.
13. Watanabe N, Kryukov K, Nakagawa S et al. Detection of pathogenic bacteria in the blood from sepsis patients using 16S rRNA gene amplicon sequencing analysis. PLoS ONE 2018;13(8):e0202049.
14. Moon J, Jang Y, Kim N et al. Diagnosis of Haemophilus influenzae Pneumonia by Nanopore 16S Amplicon Sequencing of Sputum. Emerg Infect Dis 2018;24(10):1944-46.

Toetsvragen

1. **Stelling 1: *S. pneumoniae* en *H. influenzae* zijn de vaakst voorkomende bacteriële verwekkers van CAP. Stelling 2: Virussen verwekken vaker een CAP dan bacteriën.**

a. Stelling 1 is waar en stelling 2 is onwaar.
b. Stelling 1 en stelling zijn beide waar.
c. Stelling 1 is onwaar en stelling 2 is waar.
d. Stelling 1 en 2 zijn onwaar.

2. **De optimale totale behandelduur met ß-lactam-antibiotica voor een CAP, waarbij de patiënt goed opknapt, ligt dichter bij 10 dagen dan bij 5 dagen.**

a. Waar.
b. Niet waar.

3. **Welke stelling is niet waar?**

a. Een PCT <0,25ng/ml sluit een bacteriële oorzaak van CAP vrijwel uit.
b. Een PCT> 0,50ng/ml maakt een bacteriële oorzaak van CAP waarschijnlijk.
c. De PCT kan gebruikt worden als een marker voor een bacteriële oorzaak van CAP.
d. PCT voorspelt minder goed dan klinische parameters of er een positieve bloedkweek zal zijn.

4. **Welke van onderstaande stellingen is juist?**

a. CRP is een betrouwbaardere marker voor de aanwezigheid van CAP dan de leukocytentelling.
b. CRP is een betrouwbare marker om hierop de beslissing, of er al dan niet met antibiotica gestart moet worden, te baseren.
c. Een CRP tussen 200-300 mg/ml is indicatief van een bacterieel infect.
d. Alle bovenstaande stellingen zijn juist.

5. **Bij een CAP veroorzaakt door het influenzavirus kan ook sprake zijn van een bacterieel infect.**

a. Waar.
b. Niet waar.

6. **Wanneer een patiënt een bewezen influenza-infectie heeft, een infiltraat op de röntgenfoto en een PCT van 0,30ng/ml, hoeft geen antibiotica overwogen te worden omdat een bacterieel infect hiermee onwaarschijnlijk is.**

a. Waar.
b. Niet waar.

7. **Een PCR test met de 16-S-techniek kan het best uitgevoerd worden in sputum.**

a. Waar.
b. Niet waar.

8. **Een PCR test met de 16-S-techniek vervangt bloed- en sputumkweken, omdat gelijk duidelijk is welke bacteriën aanwezig zijn in het monster.**

a. Waar.
b. Niet waar.

9. **Aan welke verwekker van CAP moet bij uitstek gedacht worden bij hoge koorts, een hoog CRP en een zeer ernstig klinisch beeld?**

a. Influenzavirus.
b. *S. pneumoniae.*
c. Penicilline-resistente S. pneumoniae.
d. *Legionella spp.*

10. **Tot hoeveel virussen en bacteriën kan een PCR-sneltestpanel bevatten?**

a. 1
b. 10
c. 15
d. 30

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

ACHTERGROND

Infectieuze COPD-exacerbaties

Met medewerking van:
Dr. Jan Willem van den Berg,
longarts Isala Zwolle

Drs. Michael van Schaik,
Aios longgeneeskunde Isala Zwolle

Bianca Hagenaars

Samenvatting

COPD is een progressieve longaandoening die wordt gekenmerkt door periodes van acute verslechtering van respiratoire symptomen, ook wel exacerbaties genoemd. Vaak ligt een infectie aan deze exacerbaties ten grondslag. Het onderscheid tussen een infectieuze en niet-infectieuze exacerbatie is echter lastig te maken. Hierdoor staat de longarts voor een dilemma: is een antibioticakuur bij deze patiënt zinvol? Mogelijk kunnen diagnostische markers helpen bij het selecteren van patiënten die baat hebben bij een behandeling met antibiotica. Preventiestrategieën moeten helpen nieuwe exacerbaties bij patiënten te voorkomen.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat de kenmerken zijn van een infectieuze COPD-exacerbatie;
- Hoe de diagnose infectieuze COPD-exacerbatie gesteld wordt;
- Hoe een infectieuze COPD-exacerbatie behandeld wordt;
- Welke rol preventie speelt bij (infectieuze) COPD-exacerbaties.

Eerst een aantal cijfers over COPD. In 2018 waren er ruim 600.000 mensen met deze aandoening. De prevalentie bedroeg 35,6 per 100.000 inwoners en was gelijk tussen mannen en vrouwen.[1] In 2018 kwamen er 27.100 nieuwe patiënten bij met emfyseem en ruim 10.000 gevallen van chronische bronchitis. De sterfte aan COPD in Nederland is relatief hoog (7.000 mensen in 2018) en ligt boven het gemiddelde van de Europese Unie. In 2017 werden bijna 34.000 mensen in het ziekenhuis opgenomen voor COPD, iets meer dan de helft hiervan was vrouw. De mortaliteit van patiënten die zijn opgenomen met een COPD-exacerbatie is ongeveer 10%.[2] De zorguitgaven voor COPD bedroegen in 2017 in totaal 912 miljoen euro; dit betrof 1% van de totale uitgaven voor de gezondheidszorg in Nederland en 31% van de uitgaven aan alle luchtwegaandoeningen.[1] COPD-exacerbaties zorgen voor het grootste aandeel van de totale COPD-last op de gezondheidszorg.[3]

Infectieuze COPD-exacerbaties

De definitie van een exacerbatie bij COPD is een acute verslechtering van de respiratoire symptomen, waarvoor additionele medicatie nodig is. Exacerbaties worden geclassificeerd als:[3]

- mild (behandeling met alleen luchtwegverwijders);
- matig (behandeling met luchtwegverwijders en antibiotica en/of orale corticosteroïden);
- ernstig (een ziekenhuisopname, of bezoek aan de eerste hulp is noodzakelijk);
- zeer ernstig (noodzaak tot invasieve beademing of opname op IC).

Milde en matige exacerbaties zal de huisarts over het algemeen in de thuissituatie behandelen.

Verschillende factoren kunnen COPD-exacerbaties uitlokken. Het vaakst, in ongeveer 50 tot 75% van de gevallen, veroorzaken respiratoire bacteriële en/of virale infecties de exacerbatie.[4,5] Van deze infectieuze exacerbaties wordt ongeveer de helft veroorzaakt door bacteriën en een derde tot twee derde door virussen. Interpretatie van het onderzoek hiernaar is echter lastig, aangezien onderzoekers die zich richten op bacteriën vaak alleen kweken afnemen en onderzoekers die de rol van virussen beoordelen vaak alleen *polymerase chain reaction* (PCR)-tests doen.[6] In 25% van de gevallen lijkt sprake te zijn van een co-infectie.[5]

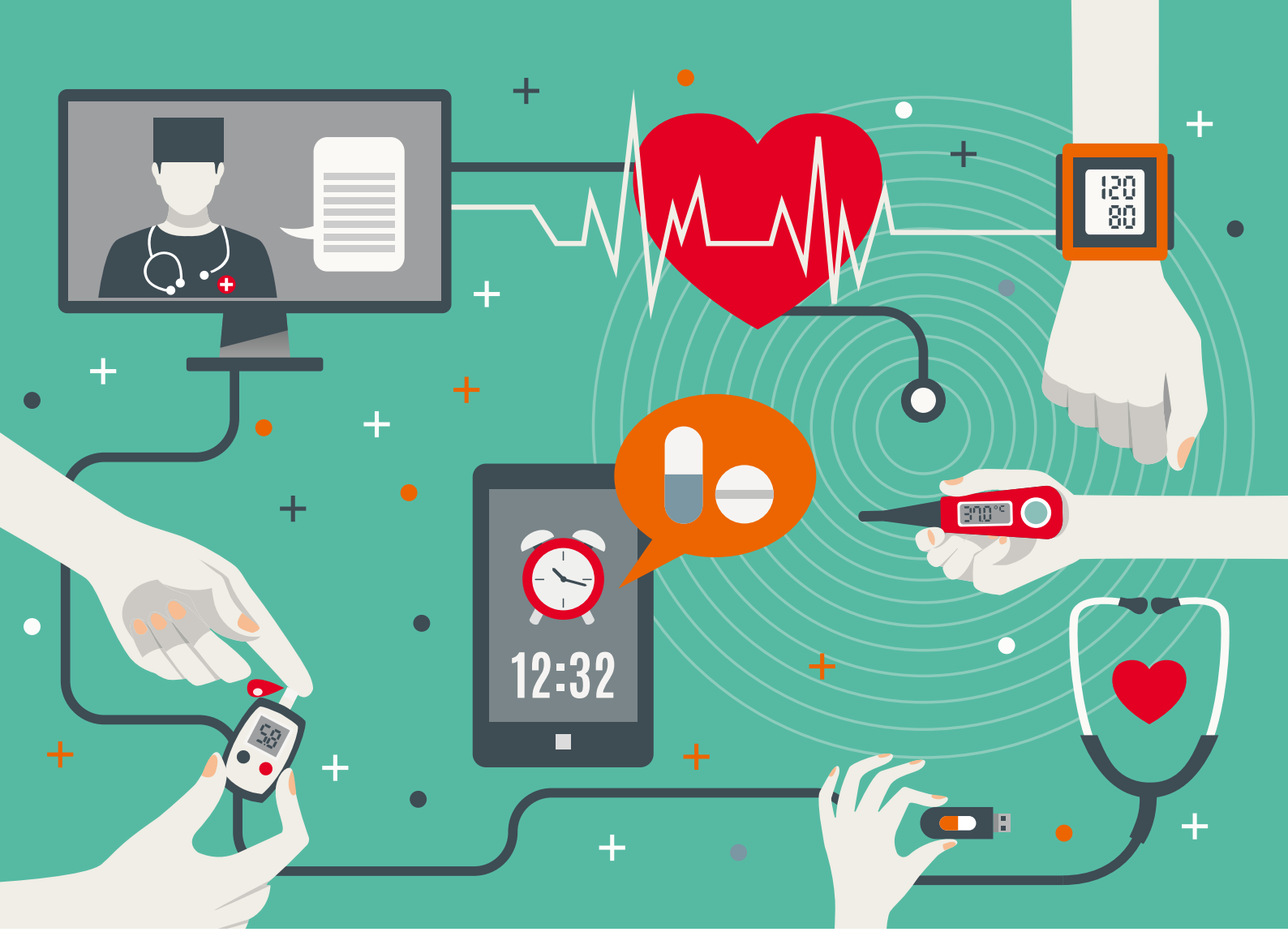
Om te bepalen of er al dan niet sprake is van een infectieuze exacerbatie worden vaak de criteria van Anthonisen gebruikt. Deze stellen dat drie kenmerken – dyspnoe, sputumvolume en sputumpurulentie – kunnen wijzen op een infectieuze exacerbatie.[7] Op basis van deze kenmerken worden de exacerbaties opgedeeld in drie verschillende typen:[7]

- Type I: toegenomen sputumvolume, toegenomen sputumpurulentie, toegenomen dyspnoe;
- Type II: twee van de drie genoemde kenmerken;
- Type III: een van de drie genoemde kenmerken plus minstens een van de volgende symptomen:
  - keelpijn of loopneus in de afgelopen vijf dagen;
  - koorts zonder duidelijke andere oorzaak;
  - toegenomen piepende ademhaling;
  - toegenomen hoest;
  - toename van ademfrequentie met minstens 20% van de uitgangssituatie;
  - toegenomen hartfrequentie met minstens 20% van de uitgangssituatie.

Diagnostiek

Een arts stelt de diagnose infectieuze COPD-exacerbatie vooral op basis van de anamnese en klachten van een patiënt. Aanvullend bloedonderzoek geeft daarnaast informatie over verschillende infectieparameters zoals het *C-reactive protein* (CRP)-gehalte en het aantal witte bloedcellen. Tevens wordt een thoraxfoto gemaakt om mogelijke infiltratieve afwijkingen te identificeren.

Het is echter lastig om op klinische gronden alleen een onderscheid te maken tussen een niet-infectieuze en infectieuze exacerbatie, omdat de symptomen overeenkomen. Daarom is het aan te bevelen om ook een kweek te doen of virusserologie uit te laten voeren. De bacteriën die het meest gekweekt worden bij exacerbaties zijn *Haemophilus influenzae, Strep-*



tococcus pneumoniae, *Moraxella catarrhalis* en bij verder gevorderd COPD ook *Pseudomonas aeruginosa*.[6] Het meest geïsoleerde virus bij deze exacerbaties is het rhinovirus.[3] Omdat de uitslag van een kweek meerdere dagen op zich laat wachten, beïnvloedt die niet direct de acute behandeling van de exacerbatie. Wel kan de arts op basis van deze uitslag besluiten om de ingezette antibiotica te staken wanneer er geen sprake lijkt te zijn van een bacteriële infectie. Ook kan de kweekuitslag een arts doen besluiten alsnog antibiotica te geven als dit nog niet gedaan was.

Diagnostische markers

De afgelopen jaren is een aantal onderzoeken uitgevoerd naar mogelijke markers die kunnen helpen bij het stellen van de diagnose van een infectieuze exacerbatie, bijvoorbeeld het CRP-gehalte. Een recente Nederlandse studie onderzocht of het bepalen van het CRP-gehalte bij patiënten met een acute COPD-exacerbatie nut heeft. In deze studie werden patiënten met een CRP-gehalte van 50 mg/l of hoger behandeld met antibiotica.[8] Uit deze studie bleek dat patiënten die behandeld werden op basis van het CRP-gehalte minder vaak antibiotica kregen in vergelijking met de groep patiënten die behandeld werd volgens de richtlijnen van het Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Hierbij werd geen verschil tussen beide groepen gevonden wat betreft het aantal patiënten dat faalde op de therapie.

Een andere veelbelovende marker lijkt procalcitonine (PCT). Het idee is dat deze marker alleen stijgt in het geval van een bacteriële infectie. Er zijn al verschillende onderzoeken naar PCT gedaan, met vooralsnog uiteenlopende uitkomsten. Een meta-analyse uit 2017 liet echter zien dat een PCT-bepaling – bij de beslissing wel of niet te starten met antibiotica – een reductie van 44% gaf van het aantal antibioticavoorschriften.[9] De exacte waarde van PCT als marker voor infectieuze exacerbaties moet echter nog nader onderzocht worden.

Tot slot, bestuderen onderzoekers ook een derde marker: het aantal eosinofielen bij patiënten met COPD. Een verhoogd aantal eosinofielen kan wijzen op niet-infectieuze exacerbaties en deze patiënten hebben dan baat bij een behandeling met corticosteroïden.[3] Ook voor deze marker is verder onderzoek echter nodig.[10]

Behandeling

Voor patiënten met een COPD-exacerbatie geldt dat de negatieve impact van de exacerbatie geminimaliseerd dient te worden en dat toekomstige exacerbaties zoveel mogelijk voorkomen moeten worden. Daarom bestaat de behandeling van niet-ernstige exacerbaties meestal uit een luchtwegverwijder om de acute klachten te verminderen, eventueel aangevuld met corticosteroïden en antibiotica.[3,4]

Wel of geen antibiotica geven? Dat is een van de vaakst voorkomende dilemma's bij de behandeling van COPD-exacerbaties. Anamnestische aanwijzingen voor een mogelijke infectieuze exacerbatie beïnvloeden deze keuze. Onderzoek liet zien dat met name bij patiënten met een type I-exacerbatie of exacerbaties met toegenomen sputumpurulentie een behandeling met antibiotica zinvol zal zijn.[11] Over het algemeen blijkt dat artsen echter te veel antibiotica voorschrijven aan patiënten die opgenomen zijn wegens een COPD-exacerbatie. De resultaten van een Europese audit lieten zien dat in totaal 86% van deze patiënten antibiotica kreeg voorgeschreven, terwijl slechts 61% van hen voldeed aan de aanbevelingen uit de GOLD-richtlijnen voor behandeling met antibiotica.[12]

Preventie

1 op de 5 patiënten wordt binnen een maand opnieuw opgenomen vanwege een exacerbatie.[13] Daarom zijn veel behandelstrategieën voor COPD-exacerbaties in het algemeen gericht op het voorkomen van nieuwe exacerbaties. Uit Nederlands onderzoek bleek bijvoorbeeld dat een onderhoudsbehandeling met azitromycine het aantal exacerbaties verlaagde bij patiënten die voor start van de behandeling drie of meer exacerbaties per jaar hadden.[14] Ook kan zogenoemde 'zorg op afstand' nieuwe exacerbaties helpen voorkomen door symptomen en vitale waarden te monitoren via verschillende elektronische hulpmiddelen, bijvoorbeeld via beeldbellen en/of elektronische dagboeken. Zorgverleners kunnen een exacerbatie dan in een vroeg stadium detecteren en – bij adequaat ingrijpen – een daaropvolgende ziekenhuisopname voorkomen.[15]

Het blijkt dat patiënten die na opname vanwege een COPD-exacerbatie geen verdere zorg aan huis krijgen, een grotere kans hebben om opnieuw opgenomen te worden dan patiënten die na hun ontslag wel zorg aan huis krijgen.[15] In Isala – ziekenhuis in regio Zwolle – zien een thuiszorgverpleegkundige en fysiotherapeut de patiënt na ontslag. De eerste resultaten van dit project wijzen erop dat deze aanpak de recidiefpercentages verlaagt.

> Ongeveer 50 tot 75% van de exacerbaties wordt veroorzaakt door virale of bacteriële infecties.

Conclusie

Het blijft lastig om een duidelijk onderscheid te maken tussen infectieuze en niet-infectieuze COPD-exacerbaties. Een goede selectie van patiënten die mogelijk baat hebben bij een behandeling met antibiotica is hierbij noodzakelijk. Het verhaal van de patiënt alsmede de drie kenmerken – dyspnoe, sputumvolume en sputumpurulentie (criteria van Anthonisen) – spelen hierbij een grote rol. Mogelijk kunnen diagnostische markers als het CRP-gehalte, de PCT-waarde en het aantal eosinofielen in de toekomst helpen om infectieuze COPD-exacerbaties gerichter met antibiotica te behandelen. Ook bij het voorkomen van exacerbaties valt winst te behalen.

Meer lezen?

Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J Suppl 2003;21(41suppl):46s-53s.

Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. N Engl J Med 2019;381(2):111-20.

Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Lancet Infect Dis 2018;18(1):95-107.

Singh D, Kolsum U, Brightling C, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R, on behalf of the ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J 2014; 44(6):1697–1700.

Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;365(8):689-98.

Referenties

1. https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/copd. Geraadpleegd januari 2019.
2. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, G. Huchon, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J. 2005;26(6):1138–80.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. Geraadpleegd januari 2020.
4. NHG-Standaard COPD | NHG. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd. Geraadpleegd januari 2020.
5. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(10):1114–21.
6. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 27 november 2008;359(22):2355–65.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106(2):196–204.
8. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, Schoorl M, Daniels JMA, van der Werf TS, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. Eur Respir J. 2019;53(5):doi: 10.1183/13993003.02014-2018.
9. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. 2017;26(143):doi: 10.1183/16000617.0073-2016.
10. McDonald CF. Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: are they just another biomarker? Curr Opin Pulm Med. 2020;doi: 10.1097/MCP.0000000000000660.
11. Miravitlles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? Chest. 2013;144(5):1571–7.
12. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM, European COPD Audit team. Antibiotic prescription for COPD exacerbations admitted to hospital: European COPD audit. PloS One. 2015;10(4):e0124374.
13. Shah T, Churpek MM, Coca Perraillon M, Konetzka RT. Understanding why patients with COPD get readmitted: a large national study to delineate the Medicare population for the readmissions penalty expansion. Chest. 2015;147(5):1219–26.
14. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van 't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2014;2(5):361–8.
15. Criner RN, Han MK. COPD care in the 21st century: a public health priority. Respir Care. 2018;63(5):591–600.

Minder* inhalatoren = Minder patiënten die een kritische fout maken[1]

Hoeveel **verschillende inhalatoren** gebruikt uw COPD-patiënt gedurende zijn ziekte?

Streeft u ook naar uniformiteit in behandeling?

De Zorgstandaard COPD adviseert op basis van wetenschappelijk onderzoek, dat er moet worden gestreefd naar uniformiteit in inhalatoren.[2] Wanneer een patiënt voor verschillende longmedicamenten telkens een ander hulpmiddel moet gebruiken, zal dat invloed hebben op adequaat en veilig gebruik, therapietrouw en het succes van de behandeling.[3]

Waarom de keuze voor één behandellijn?

Door te kiezen voor één behandellijn voor uw COPD-patiënt, kan uw patiënt gedurende alle stadia van de ziekte, dezelfde inhalator blijven gebruiken. Dit betekent dat uw patiënt minder vaak hoeft te wisselen van inhalator. **Het gebruik van minder* inhalatoren leidt ertoe dat minder patiënten een kritische fout maken.[1]**

** 'Minder inhalatoren' en 'verschillende inhalatoren' verwijst naar inhalatoren met een andere inhalatietechniek.*

Wist u dat?

- 24% van de astma- en COPD-patiënten gebruikt 3 of meer luchtwegmiddelen in meerdere inhalatoren[4]
- 70% van de astma- en COPD-patiënten maakt fouten met hun inhalator (incidenteel of frequent)[3]
- Het gebruik van meerdere verschillende* inhalatoren leidt tot meer fouten[1] en slechtere uitkomsten[5]

INCRUSE ELLIPTA
umeclidinium
LAMA

ANORO ELLIPTA
umeclidinium/vilanterol
LAMA/LABA

RELVAR ELLIPTA
fluticasonfuroaat/vilanterol
ICS/LABA#

TRELEGY ELLIPTA
fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol
ICS/LAMA/LABA

ELLIPTA IS OPGENOMEN IN 8 VAN DE 10 FORMULARIA[6]

Ellipta: één behandellijn, één type inhalator, eenmaal daags[7-9]

Met de komst van Trelegy Ellipta (ICS/LAMA/LABA) in 2018, is de lijn met COPD onderhouds-behandelingen in de Ellipta compleet. Met de Ellipta behandellijn biedt u uw COPD-patiënt een effectieve eenmaal daagse behandeling in een eenvoudig te gebruiken inhalator.[7-9] Ellipta is een uniforme behandellijn: in elk stadium van de ziekte een oplossing met behoud van dezelfde type inhalator.[10]

Wie is in uw praktijk de patiënt met meerdere verschillende inhalatoren?

Meer informatie?

Ga naar de website: **http://bit.ly/Ellipta1inhalator**
of scan de **QR-code**

Prod. December 2019 PM-NL-UCV-ADVT-190008

Voor indicatie en bijwerkingen van de producten, zie de VPI's elders in deze uitgave. Referenties zijn opgenomen elders in deze uitgave.

INCRUSE Ellipta, ANORO Ellipta, RELVAR Ellipta en TRELEGY Ellipta zijn eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven.
© 2019 de GSK groep van bedrijven of de licentiegever.

ACHTERGROND

Tuberculosescreening vóór gebruik immuunsuppressiva

Els van den Brink

Met medewerking van:
Dr. Marleen Bakker,
longarts Erasmus MC

Samenvatting

Sinds augustus 2019 is een nieuwe richtlijn van kracht voor de tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve therapie. In deze richtlijn bestaat de nieuwe manier van screenen uit de beoordeling van een thoraxfoto om actieve tuberculose uit te sluiten, gevolgd door een risicoanalyse via vragenlijsten. Patiënten met een zeer laag risico op tuberculosebesmetting kunnen direct starten met de immuunsuppressieve therapie, terwijl de arts patiënten met een zeer hoog risico direct moet behandelen voor een latente tuberculose-infectie. De overige patiënten, met een ander risicoprofiel dan zeer laag of hoog, moeten nog wel de Mantoux-huidtest en de IGRA-test ondergaan. Voor kinderen geldt een aangepaste aanpak. Zorgverleners staan nu voor de uitdaging om deze richtlijn in de praktijk te implementeren.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Bent u bekend met de nieuwe richtlijn voor tuberculosescreening bij immuunsuppressiva;
- Weet u hoe de nieuwe tuberculose-screening werkt;
- Kent u de beperkingen van de verschillende testen op latente tuberculose-infectie;
- Kent u het belang van een herhaalde screening bij risicogedrag;
- Bent u bekend met het feit dat elk ziekenhuis zelf keuzes kan maken wat betreft de organisatie van de zorg rondom de tuberculose-screening.

Een goede tuberculosescreening voorafgaand aan immuun-suppressieve therapie is van groot belang om te voorkomen dat latente tuberculose-infecties door de onderdrukking van het immuunsysteem zich alsnog ontwikkelen tot actieve tuberculose. In augustus 2019 verscheen over dit onderwerp een nieuwe richtlijn.[1] In de afgelopen jaren bleek dat er bij de belangrijkste voorschrijvers van immuunsuppressieve medicatie (reumatologen, maag-darm-leverartsen en dermatologen) weinig draagvlak was voor het NVALT-statement uit 2014.[2] Dit statement stelt dat alle patiënten dubbel getest moeten worden, terwijl beide testen (Mantoux-huidtest en IGRA) suboptimaal zijn om het risico op tuberculosere-activatie aan te tonen. Vandaar dat nu een richtlijn is ontwikkeld waarbij eerst een risicoanalyse wordt uitgevoerd op basis van de anamnese. Dit artikel bespreekt enkele belangrijke aandachtspunten uit deze nieuwe richtlijn.

Latente tuberculose-infectie

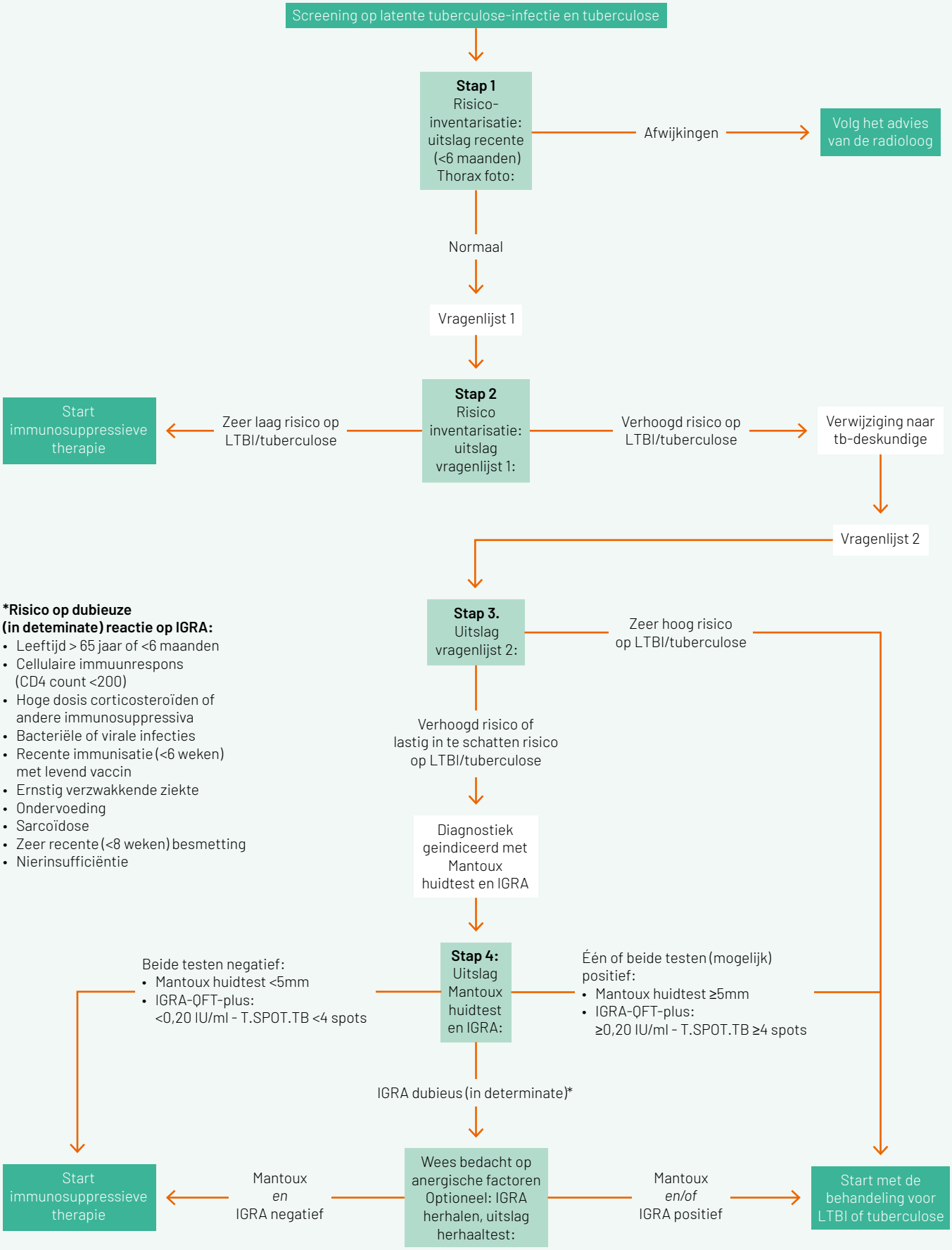
Omdat immuunsuppressieve medicatie, zoals TNF-α-remmers en prednison, de werking van het immuunsysteem onderdrukken, maakt dit patiënten vatbaarder voor infecties. Bovendien kunnen slapende en sluimerende infecties hierdoor de ruimte krijgen om actief te worden. Dat geldt ook voor een latente tuberculose-infectie (LTBI). Eén op de drie mensen wereldwijd zou naar schatting drager zijn van zo'n infectie. Bij hooguit 10% van deze dragers leidt de infectie uiteindelijk tot actieve tuberculose. De kans op actieve tuberculose kan echter sterk verhoogd raken wanneer mensen immuunsuppressiva gaan gebruiken. Vandaar dat het belangrijk is om bij de start van immuunsuppressieve behandelingen, waarvan bekend is dat die het risico op tuberculosereactivatie verhogen, patiënten eerst te screenen op LTBI en ze zo nodig profylactisch te behandelen.

Suboptimale testen

Het probleem bij LTBI is dat het niet mogelijk is om de aanwezigheid van de bacterie aan te tonen met een microbiologische test. Alleen twee immunologische testen kunnen indirect de infectie aantonen door te meten in hoeverre het immuunsysteem ooit in actie is gekomen tegen de tuberculosebacterie.
De specificiteit en gevoeligheid van beide testen zijn beperkt. De oudste en meest bekende van deze twee testen is de tuberculine-huidtest, ook wel Mantoux-huidtest genoemd. Bij deze test kunnen andere infecties dan tuberculose of een tuberculose-vaccinatie (BCG) zorgen voor een fout-positieve uitslag. Sinds enkele jaren is een tweede test beschikbaar, namelijk de 'interferon-gamma release assay' (IGRA). De IGRA heeft een betere specificiteit dan de Mantoux-huidtest, want de IGRA geeft geen positieve uitslag bij een BCG-vaccinatie. Toch is deze test minder van waarde bij patiënten die de besmettingen al jaren geleden opliepen.
Bij beide testen is er een hogere kans op vals-negatieve uitslagen bij patiënten met een verzwakte afweer (zoals bij het gebruik van immuunsuppressiva). Bij die patiënten is de voorspellende waarde van de twee testen voor actieve tuberculose beperkt.

Gedifferentieerde aanpak

Volgens het NVALT-statement 'Tuberculose en TNF-alpha blokkerende therapie' uit 2014 moeten alle patiënten voorafgaand aan de behandeling met immuunsuppressieve therapie eerst getest worden op LTBI via de twee bovengenoemde testen.[2] Deze manier van werken gaf echter een risico op overdiagnostiek en overbehandeling, vanwege de kans op vals-positieve uitslagen, én op onderbehandeling bij fout-negatieve uitslagen. De multidisciplinaire werkgroep, gestart op initiatief van de NVALT, schreef daarom een nieuwe richtlijn. Hierin is gekozen



NB1: Dit stroomdiagran hoort bij De richtlijn 'Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie
NB2: Betrek de patient bij de besluitvorming

voor een gedifferentieerde manier van werken. Die hecht meer waarde aan een risicoschatting uit de anamnese, zodat er minder testen uitgevoerd hoeven te worden. [1] Alle betrokken beroepsgroepen (o.a. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie) ondertekenden deze richtlijn.

Groen-Oranje-Rood

De eerste stap van de nieuwe tuberculosescreening (zie stroomschema 1) is het uitsluiten van actieve tuberculose door middel van een recente thoraxfoto, die hooguit zes maanden eerder gemaakt mag zijn. Daarna volgt een risicoanalyse met behulp van vragenlijsten waarbij patiënten uiteindelijk in drie groepen worden ingedeeld: groen, oranje of rood.

- Voor patiënten in de 'groene groep' geldt dat op basis van de anamnese kan worden geconcludeerd dat het risico op LTBI zeer klein is. Deze patiënten hoeven daarom geen Mantoux-huidtest of IGRA te ondergaan en ook geen preventieve behandeling van LTBI te starten.
- Voor patiënten uit de 'rode groep' is het risico op LTBI juist zo hoog dat de patiënt direct met een behandeling van de LTBI moet starten zonder eerst nog de twee testen te ondergaan.
- De overige patiënten vallen binnen de 'oranje groep'. Voor hen geldt dat het risico op LTBI verhoogd is, of lastig is in te schatten. Vandaar dat deze patiënten wel getest moeten worden met zowel de Mantoux-huidtest als de IGRA. Als een van deze twee testen een positieve uitslag geeft, volgt een behandeling voor LTBI.

Hoofd- en deelvragen

De anamnese kan worden uitgevoerd met verschillende vragenlijsten. De eerste vragenlijst bestaat uit een achttal hoofdvragen, zoals: 'Bent u geboren in Nederland?', 'Werkt u in de gezondheidszorg of heeft u in de gezondheidszorg gewerkt?' en 'Heeft u ooit tuberculose of LTBI (aangetoond met een test) gehad?'. Op het antwoordformulier is steeds het ene antwoord groen en het andere geel.

- Wanneer alle vragen met 'groen' beantwoord kunnen worden, valt de patiënt in de 'groene groep' en start direct met de immuunsuppressieve therapie.
- Wanneer het antwoord op één of meer van de hoofdvragen echter geel is, dan stuurt de arts de patiënt door naar een tuberculosedeskundige.

De tuberculosedeskundige gebruikt een tweede set vragenlijsten bij de vervolgscreening. Deze set bestaat uit acht aanvullende vragenlijsten voor elk van de acht hoofdvragen (uit de eerste vragenlijst). Voor elke hoofdvraag die beantwoord is met 'geel', neemt de tuberculosedeskundige de bijbehorende vragenlijst met de patiënt door. Via deze gestructureerde werkwijze wordt vervolgens bepaald of de patiënt toch in de 'groene groep' valt en dus meteen start met immuunsuppressieve therapie; ofwel dat de patiënt behoort tot de 'rode groep' en direct start met behandeling voor een LTBI of tot de 'oranje groep' en eerst nog de Mantoux-huidtest en IGRA krijgt.

Voor de tuberculosescreening bij kinderen is een aangepast protocol beschikbaar (zie stroomschema 2). Dit protocol adviseert om bij kinderen met een laag risico de Mantoux-huidtest ofwel de IGRA-test uit te voeren. In het geval van een hoog risico kan de arts beter beide testen laten uitvoeren én een thoraxfoto laten maken.

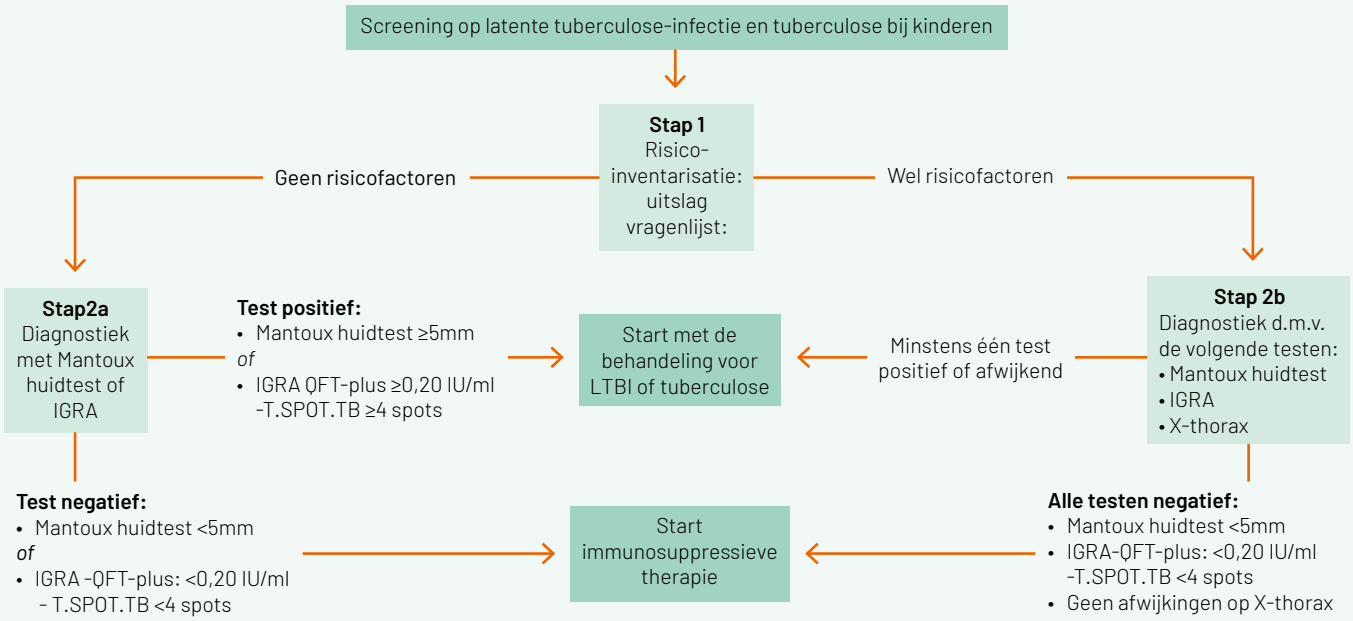
Voor de behandeling van LTBI (kinderen en volwassenen) zijn verschillende middelen beschikbaar: een combinatietherapie van isoniazide en rifampicine (vier maanden) of een van deze beide middelen apart (vier maanden voor rifampicine of negen maanden voor isoniazide). Dat laatste is vooral zinvol als een patiënt een van beide middelen niet verdraagt. Vanwege het risico op het niet verdragen van deze therapie door ernstige bijwerkingen adviseert de richtlijn om niet direct te starten met de immuunsuppressieve therapie, maar daar op zijn vroegst een maand later mee te beginnen.

Alert op risicogedrag

Volgens de nieuwe richtlijn is het voldoende om de tuberculosescreening alleen voorafgaand aan de immuunsuppressieve therapie uit te voeren. Een substantieel deel van de gevallen van actieve tuberculose blijkt echter te ontstaan door nieuwe besmettingen. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren bij patiënten wiens gezondheid door de immuunsuppressieve therapie sterk is verbeterd, waardoor ze in staat zijn om verre reizen te maken. Als die mensen naar landen met een hoge incidentie voor tuberculose reizen, dan kunnen ze alsnog of opnieuw met tuberculose in aanraking komen na een eerdere screening/behandeling. Het is van belang om daar als arts alert op te zijn en zo nodig een patiënt opnieuw te beoordelen.

Organisatie van de zorg

De nieuwe richtlijn voor de tuberculosescreening bij immuunsuppressiva heeft duidelijke consequenties voor de organisatie van de zorg. Bij de eerdere richtlijnen liet de behandelend arts de testen uitvoeren en stuurde die de patiënten alleen door naar een longarts bij een positieve testuitslag. Volgens de nieuwe richtlijn worden patiënten echter al eerder doorgestuurd, namelijk bij één of meer afwijkende antwoorden bij de eerste (hoofd)vragenlijst. De vervolgscreening via de tweede vragenlijst hoeft echter niet per se te gebeuren door een longarts. Een verpleegkundig specialist kan die screening ook uitvoeren indien die hier training in heeft gehad. Elk ziekenhuis is vrij om dit naar eigen goeddunken in te richten.



NB1: Dit stroomdiagran hoort bij De richtlijn 'Tuberculosescreening voorafgaand aan immunosuppressieve medicatie. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie
NB2: Betrek de patient bij de besluitvorming

Conclusie

Door de nieuwe richtlijn voor tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve therapie hoeven minder patiënten getest te worden op LTBI door middel van Mantoux-huidtest en IGRA test. De nieuwe manier van screenen bestaat uit de beoordeling van een thoraxfoto voor het uitsluiten van actieve tuberculose, gevolgd door een risicoanalyse met behulp van vragenlijsten. Patiënten met een zeer laag risico kunnen direct starten met de immuunsuppressieve therapie, terwijl patiënten met een zeer hoog risico direct behandeld moeten worden voor LTBI. De overige patiënten moeten nog wel de Mantoux-huidtest en de IGRA-test ondergaan. Het is van belang dat artsen tijdens de immuunsuppressieve therapie alert blijven op risicogedrag van patiënten. Door risicogedrag kunnen patiënten namelijk na een eerdere screening/behandeling alsnog/opnieuw besmet raken met tuberculose. De richtlijn heeft consequenties voor de organisatie van de zorg, omdat patiënten eerder worden doorverwezen naar een tuberculose-deskundige. Ziekenhuizen zijn vrij om dit naar eigen inzicht te regelen, bijvoorbeeld door de taken toegeschreven aan de tuberculose-deskundige (gedeeltelijk) te laten uitvoeren door een verpleegkundig specialist.

Referenties

1. Richtlijn Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie, Federatie Medisch Specialisten, https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immuunsuppressiva/
2. NVALT statement Tuberculose en TNF-a blokkerende therapie, 2014, https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/overige-relevante-documenten/_/Tuberculose/NVALT-Statement-Tuberculose-en-TNF-a-blokkerende-therapie%20April%202014.pdf.

ACHTERGROND

Aspergillus: van bystander naar booming business

Patrick Marx

Met medewerking van:
Dr. Monique Reijers,
longarts Radboudumc

Samenvatting

Invasieve pulmonale aspergillose is een dodelijke ziekte die zelfs met behandeling een hoge mortaliteit kent. Meer aandacht voor de schimmel Aspergillus zorgt voor nieuwe inzichten in de pathofysiologie van de infectieziekte aspergillose. Zo komt de chronische variant van de infectie bij mensen met longziekten vaker voor dan gedacht. Wie gevoelig is voor schimmelinfecties loopt meer kans op een invasieve infectie. Vooral influenzavirussen werken de laatste jaren een invasieve pulmonale aspergillose in de hand. Wie met een dergelijke co-infectie op de intensive care (IC) belandt, heeft maar 50% kans op overleven. De nieuwe inzichten bieden ook een andere kijk op de behandeling. Zo helpt het versterken van het immuunsysteem in de strijd tegen de infectie, net als enkele paramedische behandelingen zoals fysiotherapie en dieetaanpassingen. Nieuwe geneesmiddelen moeten in de toekomst de prognose van invasieve pulmonale aspergillose verbeteren.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u dat:

- De mortaliteit van invasieve aspergillose 20-30% bedraagt en bij resistentie zelfs 86%.
- Recente stammen van het influenzavirus leidden tot een verhoogde kans op invasieve pulmonale aspergillose met een mortaliteit van meer dan 50%.
- Ook lokale verstoringen van het afweersysteem, bijvoorbeeld door onvoldoende ophoesten van slijm, *Aspergillus* een kans geven.
- *Aspergillus* voorkomt in het sputum van mensen met astma, COPD en chronische bronchitis en in een deel van deze patiënten het afweersysteem op de schimmel reageert.
- We in staat zijn met middelen het afweersysteem selectief te versterken en daarmee de overleving bij invasieve pulmonale aspergillose lijkt te verbeteren.

Invasieve pulmonale aspergillose is een dodelijke ziekte die de laatste jaren bij meer patiënten voorkomt. Harde, recente cijfers over de incidentie van de infectieziekte zijn er niet, maar Amerikaanse schattingen laten zien dat de incidentie verviervoudigde.[1] De meest recente Nederlandse gegevens stammen uit 2013: jaarlijks ontwikkelen 200-400 Nederlanders invasieve aspergillose, van hen sterft 20-30%. Besmetting met een resistente Aspergillus-stam treedt bij 22-36 patiënten per jaar op, dan bedraagt de mortaliteit 86%.[2]

Algemene of lokale afweerstoornis

Van oudsher kennen we invasieve aspergillose als een complicatie bij patiënten met hematologische maligniteiten. Tot de risicogroepen horen daarnaast mensen met een verminderde afweer door andere ziekten of medicijngebruik. Er is verschil tussen mensen met een algemene of lokale afweerstoornis. Bij een algemene afweerstoornis is het immuunsysteem niet in staat om schimmels uit het lichaam te houden. De schimmel kan doordringen in longweefsel en invasieve aspergillose veroorzaken. Een lokale afweerstoornis in de luchtwegen ontstaat bijvoorbeeld omdat patiënten hun slijm niet goed kunnen klaren of omdat de chronische ontsteking bij bijvoorbeeld COPD een plek creëert waar Aspergillus makkelijk kan overleven zonder meteen invasief te worden.

Ziek of niet ziek?

Waarom sommige patiënten een immuunrespons ontwikkelen op blootstelling aan *Aspergillus* en anderen niet, is onderwerp van onderzoek.[3] Ons immuunsysteem kent vele routes die tot bescherming tegen pathogenen leiden. Niet bij iedereen zijn dezelfde routes even actief. Mogelijk maakt de mate van activiteit van bepaalde routes dat sommige mensen minder weerstand tegen schimmels hebben. Als deze mensen dan een probleem met hun immuunsysteem krijgen, dan lopen ze meer kans op een invasieve aspergillose. Bij andere mensen lijkt een langdurige lokale kolonisatie met *Aspergillus* te leiden tot veranderingen in het immuunsysteem die zich uiten door sensitisatie, lokale inflammatie en uiteindelijk lokale schade.

De opkomst van geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden leidt tot een hogere kans op aspergillose omdat ze een adequate immuunrespons tegen Aspergillus ondermijnen. Waarschijnlijk zijn er ook patiënteigenschappen, zoals een pre-existente beperkte immunologische reactie op schimmels, die bepalen of iemand na de start van een dergelijk middel ook daadwerkelijk een invasieve aspergillose ontwikkelt.

Influenza

Influenza gaat vaker dan voorheen gepaard met invasieve pulmonaire aspergillose. Sommige van de virussen die de laatste jaren circuleren beïnvloeden de respons van het

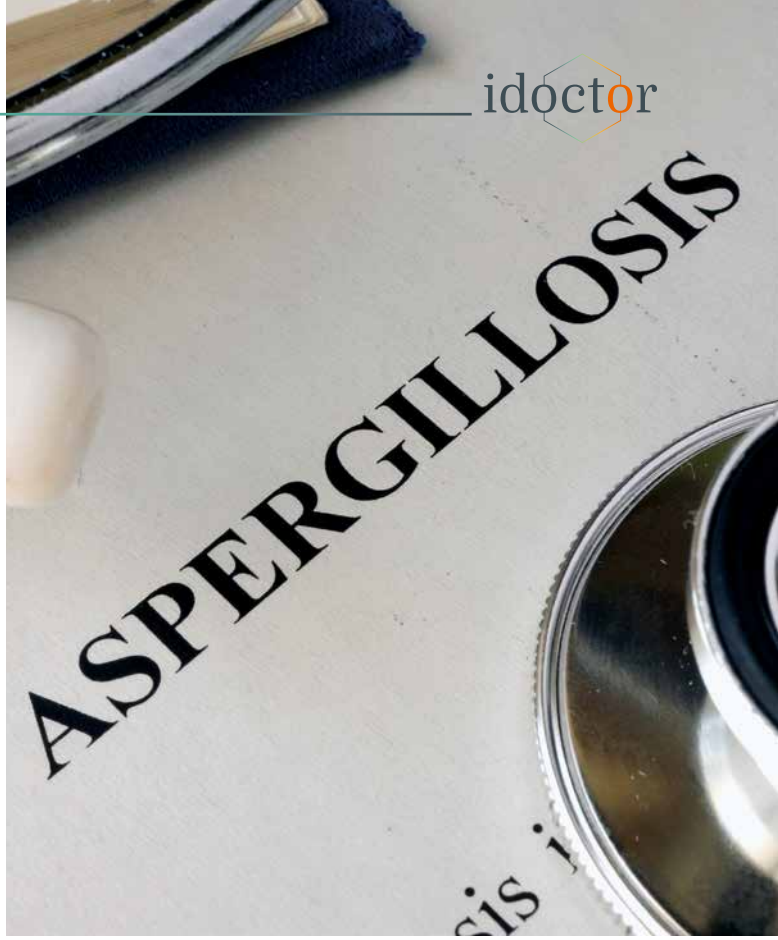
immuunsysteem op met name schimmels nadelig. Tijdens het griepseizoen 2018/2019 werden 11 duizend Nederlanders in het ziekenhuis opgenomen vanwege influenza, van hen kwam 5-10% op de IC terecht.[4,5] Bij opname op de IC, vanwege de influenza, bedraagt de incidentie van invasieve aspergillose in Nederland en België 19% en de mortaliteit 51%.[6,7] Opmerkelijk is dat 30% van deze patiënten voor het krijgen van de griep gezond was.

Lang werd *Aspergillus* als een onschuldige 'bystander' gezien. Ook al zagen artsen de schimmel in het sputum van een patiënt, dan nog deden ze er niets mee. Daar komt bij dat de schimmel voor de meeste mensen inderdaad een 'bystander' is, ze ademen sporen in en uit zonder ziek te worden. Uit onderzoek blijkt dat *Aspergillus* vaker de luchtwegen koloniseert van mensen met chronische longaandoeningen, zoals COPD, chronische bronchitis en astma.[8] *Aspergillus* zit in hun sputum en hun immuunsysteem reageert op *Aspergillus*. Door deze nieuwe bevindingen is aspergillose 'booming business' binnen de wereld van de infectieziekten. Maar, deze nieuwe kennis leidt ook tot nieuwe vragen. Is *Aspergillus* oorzakelijk aan de chronische longaandoening of is die schimmel een gevolg van het onderliggend lijden? Het is nog niet duidelijk hoeveel van deze mensen daadwerkelijk een chronische aspergillose of allergische bronchopulmonale aspergillose zullen ontwikkelen.

Diagnose

Over het algemeen vindt de diagnose invasieve pulmonale aspergillose in het ziekenhuis plaats. Patiënten zijn doorgaans zo ziek dat de huisarts hen al lang naar het ziekenhuis verwees. De verdenking op Invasieve pulmonale aspergillose komt in beeld zodra (immuungecompromiteerde) mensen met koorts niet reageren op antibiotica. Doordat er in Nederland veel ervaring is met aspergillose bij mensen met hematologische aandoeningen, komt acute invasieve aspergillose in ons land snel in het vizier. Anders gaat het bij de groep mensen met chronische longziekten en aspergillose. Progressieve afwijkingen op het CT-beeld bijvoorbeeld, worden lang aan de onderliggende longziekte geweten, totdat iemand op het idee komt om ook naar aspergillose te kijken.

> Influenza gaat vaker dan voorheen gepaard met invasieve pulmonaire aspergillose.



De diagnostiek van invasieve aspergillose richt zich op het aantonen van de schimmel of zijn producten in bloed, longbiopten, broncho-alveolaire lavages of sputum. Het is niet altijd mogelijk om een eenduidige diagnose te stellen, bijvoorbeeld omdat het nemen van een biopt of broncho-alveolaire lavage in een acute situatie niet lukt. Daarom is er ook sprake van een vermoedelijke invasieve aspergillose zodra het klinische beeld, een CT en patiënteigenschappen, zoals een verzwakt immuunsysteem, een aspergillose waarschijnlijk maken.[9]

Multidisciplinair

In het Expertisecentrum Schimmelinfecties van het Radboudumc in Nijmegen komt na de diagnose invasieve pulmonale aspergillose een multidisciplinair team in actie dat de behandeling van de patiënt coördineert. Van het team maken naast longartsen ook immunologen, microbiologen en klinisch farmacologen deel uit. De teamleden bespreken de mogelijke behandelingen waarbij ze rekening houden met gastheerfactoren (zoals de status van het immuunsysteem) en de eigenschappen van de schimmelstam (resistentie). Bovendien kijken ze naar de gezondheid van de patiënt: kan die bijvoorbeeld nefro- en hepatotoxische antimycotica verdragen? Is wijzigen van de overige medicatie nodig om interacties te vermijden? Zijn er andere mogelijkheden voor het bestrijden van de schimmel? Denk bijvoorbeeld aan fysiotherapie om het ophoesten van slijm te bevorderen, een dieet om de eiwitstatus van de patiënt te herstellen en cachexie te voorkomen of speciale toedieningen van de medicijnen om lastige plekken te bereiken (bijvoorbeeld met vernevelaars). Ook houdt het team de spiegels van antimycotica in de gaten om zeker te zijn dat de dosering juist is.

> Om de overleving te verbeteren, werken onderzoekers aan nieuwe therapieën.

Behandeling

Meestal bestaat de behandeling uit antimycotica uit de klasse der triazolen, zoals voriconazol. Patiënten verdragen deze middelen niet per definitie goed, ze krijgen soms nier- en leverfunctiestoornissen. Ook bij schimmels speelt resistentie tegen triazolen een rol. Bij 20% van de mensen met een hematologische aandoening en een aspergillose is er sprake van resistentie tegen voriconazol.[10]

Het feit dat invasieve aspergillose moeilijk te bestrijden is en de mortaliteit hoog blijft, komt mede door de bijwerkingen van triazolen, resistentie, de moeilijke bereikbaarheid van schimmels in de luchtwegen en het verzwakte immuunsysteem van de patiënt. Daarom krijgen bijvoorbeeld hematologische patiënten soms een profylactische behandelding en krijgen IC-patiënten standaard twee verschillende triazolen, voor het geval de schimmel resistent tegen één middel is.[9]

Om de overleving te verbeteren, werken onderzoekers aan nieuwe therapieën zoals nieuwe antimycotica en aan therapieën die het immuunsysteem versterken. Zo proberen ze met interferon-gamma en interleukine-1-receptorblokkers het immuunsysteem beter op de schimmel te laten reageren. Deze aanpak is pas bij een paar patiënten geprobeerd, waardoor het nog niet bekend is of dit het ei van Columbus is, maar met deze aanpak zijn enkele zeer zieke patiënten erdoorheen gesleept.[11,12]

Conclusie

De gevolgen van invasieve pulmonale aspergillose zijn ernstig. De mortaliteit is hoog, zeker als er resistentie of influenza meespeelt. Nieuwe inzichten in de pathofysiologie maken duidelijk dat een infectie met Aspergillus vaker voorkomt dan gedacht. De schimmel nestelt zich in de luchtwegen van mensen met chronische longaandoeningen, zoals COPD, chronische bronchitis en astma.

Referenties

1. Fosses Vuong M, Waymack JR. Aspergillosis. StatPearls. 2019;Dec 16.
2. Advies n.a.v. het deskundigenberaad 'Invasieve Aspergillus fumigatus-Infecties en de ontwikkeling van azolenresistentie'. www.tweedekamer.nl/downloads/document?id=5e668449-875f-4b8f-8374-ad81d1b3a837 (geraadpleegd 6-2-2020)
3. Immunological, microbiological and pharmacological aspects of invasive fungal infections. https://ncoh.nl/research/phd-research-programme/complex-systems-metagenomics/invasive-fungal-infections/ (geraadpleegd 6-2-2020)
4. Feiten en cijfers griep in Nederland Winter van 2018/2019 www.rivm.nl/sites/default/files/2019-09/TG_123539_011592_Griep_cijfers_A4_NL.pdf (geraadpleegd 6-2-2020)
5. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. J Crit Care. 2019;50:59-65.
6. Schauwvlieghe, AF, Rijnders BJ, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2018;6: 782-92.
7. Rijnders BJ, Schauwvlieghe AF, Wauters J. Influenza-associated pulmonary aspergillosis: a local or global lethal combination? Clin Infect Dis. 2020 Jan 6. [Epub ahead of print]
8. Everaerts S, Lagrou K, Vermeersch K, et al. Aspergillus fumigatus Detection and Risk Factors in Patients with COPD-Bronchiectasis Overlap. Int J Mol Sci. 2018;19(2):E523.
9. Protocol Pulmonale Aspergillose 2017; Expertisecentrum schimmelinfecties Radboudumc Nijmegen.
10. Resendiz-Sharpe A, Mercier T, Lestrade PPA, et al. Prevalence of voriconazole-resistant invasive aspergillosis and its impact on mortality in haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2019;74(9):2759-2766.
11. Gresnigt MS, Rekiki A Rasid O, et al. Reducing hypoxia and inflammation during invasive pulmonary aspergillosis by targeting the Interleukin-1 receptor. Sci Rep. 2016;6:26490.
12. Assendorp EL, Gresnigt MS, Sprenkeler EGG, et al. Adjunctive interferon-gamma immunotherapy in a pediatric case of Aspergillus terreus infection Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(10):1915-1922.

Minder* inhalatoren = Minder patiënten die een kritische fout maken[1]

INCRUSE ELLIPTA
umeclidinium
LAMA

ANORO ELLIPTA
umeclidinium/vilanterol
LAMA/LABA

RELVAR ELLIPTA
fluticasonfuroaat/vilanterol
ICS/LABA#

TRELEGY ELLIPTA
fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol
ICS/LAMA/LABA

Referenties
1. Van der Palen J et al, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Aug 21;13:2515-2523. **2.** http://www.longalliantie.nl/files/9014/5578/9160/LAN_Zorgstandaard_COPD-2016-2.pdf. **3.** http://www.longalliantie.nl/files/6615/1851/8145/Rapport_Goed_Gebruik_Inhalatiemedicatie_2018_definitief.pdf. **4.** https://nvl004.nivel.nl/nivel-015/sites/default/files/bestanden/medicatie_bij_astma_en_copd.pdf. **5.** Bosnic-Anticevich S. et al. International Journal of COPD 2017; 12: 60-71. **6.** Data on file_overview formularia NL Ellipta included; feb 2019. **7.** Svedsater H. et al. BMC Pulm Med 2013;13: 72-86. **8.** Van der Palen J. et al NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26: 16079. **9.** SmPC Incruse Ellipta, Anoro Ellipta, Relvar Ellipta, Trelegy Ellipta. **10.** 2020 GOLD Report. https://goldcopd.org/gold-reports/. Bekeken November 2019.

Verkorte Productinformatie Incruse Ellipta

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
Samenstelling: Incruse Ellipta bevat per afgegeven dosis 65 microgram umeclidiniumbromide (overeenkomend met 55 microgram umeclidinium). **Indicatie:** bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD). **Dosering:** de aanbevolen dosering is één inhalatie Incruse Ellipta eenmaal daags. Incruse Ellipta moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend. De maximale dosering is één inhalatie eenmaal daags. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar of bij patiënten met een nierfunctiestoornis of met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. **Waarschuwingen/voorzorgen:** mag niet worden gebruikt bij patiënten met astma. Incruse Ellipta kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt als paradoxaal bronchospasme optreedt en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart. Incruse Ellipta mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met Incruse Ellipta dienen de patiënt en het COPD-behandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik door patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen (in het bijzonder hartaritmieën) of met urineretentie of nauwekamerhoekglaucoom. Incruse Ellipta bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. **Interacties:** De gelijktijdige toediening van Incruse Ellipta en andere langwerkende muscarine antagonisten of geneesmiddelen die deze stofklasse bevatten is niet onderzocht en wordt niet aangeraden omdat het de bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarine antagonisten kan versterken. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer Incruse Ellipta gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6-remmers of wanneer het wordt toegediend aan personen met een genetisch deficiënte CYP2D6-activiteit (slechte metaboliseerders). Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer Incruse Ellipta gelijktijdig wordt toegediend met P-gp-remmers. **Zwangerschap:** mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Borstvoeding: Het is niet bekend of umeclidiniumbromide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** vaak: nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, sinusitis, hoofdpijn, tachycardie, hoesten, constipatie, soms: faryngitis, overgevoeligheidsreacties waaronder rash, urticaria en pruritis, dysgeusie, atriale fibrillatie, idioventriculair ritme, supraventriculaire tachycardie, supraventriculaire extrasystolen, droge mond, rash, zelden: oogpijn, niet bekend: glaucoom, wazig zien, intraoculaire druk verhoogd, urineretentie, dysurie, duizeligheid. **Verpakking:** de Incruse Ellipta inhalator bevat 30 doses. **Aflevering:** U.R. Voor prijzen zie G-standaard.

Merknaam is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven.

Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (23-09-2019) op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.
Verkorte Productinformatie (oktober 2019) PI-1057

Verkorte Productinformatie Anoro Ellipta

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Samenstelling: Anoro Ellipta bevat per afgegeven dosis 65 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 55 microgram umeclidinium en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). **Indicatie:** bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD). **Dosering:** volwassenen: de aanbevolen dosering is één inhalatie Anoro Ellipta 55/22 microgram eenmaal daags. Anoro Ellipta moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend. De maximale dosering is één inhalatie eenmaal daags. Bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar of bij patiënten met een nierfunctiestoornis of met een lichte of matige leverfunctiestoornis, is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of hulpstoffen. **Waarschuwingen:** mag niet worden gebruikt bij patiënten met astma. Anoro Ellipta kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt als paradoxaal bronchospasme optreedt en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart. Anoro Ellipta is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met Anoro Ellipta dienen de patiënt en het COPD-behandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik door patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen of met urineretentie of nauwekamerhoekglaucoom. Indien Anoro Ellipta wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die eveneens de potentie hebben om hypokaliëmie te veroorzaken, moet dit met voorzichtigheid gebeuren. Bij diabetische patiënten moet in het begin van de behandeling met Anoro Ellipta de plasmaglucosespiegel nauwkeurig worden bewaakt. Anoro Ellipta moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op β_2-adrenerge agonisten. Anoro Ellipta bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. **Interacties:** gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bèta-adrenerge receptorantagonisten dient te worden vermeden, tenzij er dwingende redenen zijn voor het gebruik ervan. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, claritromycine, itraconazol, ritonavir, telitromycine) kan leiden tot toegenomen systemische blootstelling aan vilanterol en voorzichtigheid wordt aangeraden omdat dit zou kunnen leiden tot een hogere kans op bijwerkingen. Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer Anoro Ellipta gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6-remmers of wanneer het wordt toegediend aan patiënten met een genetisch deficiënte CYP2D6-activiteit (slechte metaboliseerders). Er wordt geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie verwacht wanneer Anoro Ellipta gelijktijdig wordt toegediend met P-gp-remmers. De gelijktijdige toediening van Anoro Ellipta en andere langwerkende muscarine antagonisten, langwerkende β_2-adrenerge agonisten of geneesmiddelen die een van deze middelen bevatten wordt niet aanbevolen omdat het mogelijk de bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarine antagonisten of β_2-adrenerge agonisten kan versterken. Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica, kan het mogelijk hypokaliëmische effect van β_2-adrenerge agonisten versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met Anoro Ellipta. **Zwangerschap:** mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. Borstvoeding: Het is niet bekend of umeclidinium of vilanterol in de moedermelk worden uitgescheiden. Andere β_2-adrenerge agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** vaak: urineweginfectie, sinusitis, nasofaryngitis, faryngitis, bovenste luchtweginfectie, hoofdpijn, hoesten, orofaryngeale pijn, constipatie, droge mond, soms: tremor, dysgeusie, atriale fibrillatie, supraventriculaire tachycardie, idioventriculair ritme, tachycardie, supraventriculaire extrasystoles, hartkloppingen, dysfonie, rash, zelden: anafylaxie, angio-oedeem, urticaria, urineretentie, dysurie, obstructie van de blaasuitgang, gezichtsvermogen wazig, glaucoom, intraoculaire druk verhoogd, paradoxale bronchospasme, niet bekend: duizeligheid. **Verpakking:** de Anoro Ellipta inhalator bevat 30 doses. **Aflevering:** U.R. Voor prijzen zie G-standaard.

Merknaam is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven.

Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (19-09-2019) op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.
Verkorte Productinformatie (oktober 2019) PI-1058

Verkorte Productinformatie Relvar Ellipta

Samenstelling: Relvar Ellipta bevat per afgegeven dosis 22 microgram vilanterol (als trifenataat) en 92 of 184 microgram fluticasonfuroaat. **Indicatie: Astma** (sterktes 92/22 en 184/22): reguliere behandeling van astma bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar, voor wie het gebruik van een gecombineerd geneesmiddel (langwerkende β_2-agonist en geïnhaleerde corticosteroïde) geschikt is (patiënten bij wie de astma niet voldoende onder controle is met geïnhaleerde corticosteroïden en geïnhaleerde kortwerkende β_2-agonisten 'naar behoefte' of patiënten bij wie de astma reeds voldoende onder controle is met zowel een inhalatie-corticosteroïde als een geïnhaleerde langwerkende bèta$_2$-agonist). **COPD** (alleen sterkte 92/22): symptomatische behandeling van volwassenen van 18 jaar en ouder met COPD met een $FEV_1 < 70\%$ van de voorspelde normale waarde (na bronchusverwijder) met een geschiedenis van exacerbaties ondanks regelmatige bronchusverwijdende behandeling. **Dosering: Astma**: volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder: eenmaal daags één inhalatie Relvar Ellipta 92/22. Als niet voldoende controle wordt bereikt kan de dosis worden verhoogd tot 184/22. De dosis moet worden getitreerd naar de laagste dosis waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt behouden.
Als symptomen optreden in de periode tussen doseringen dient een geïnhaleerde, kortwerkende β_2-agonist te worden genomen voor directe verlichting.
COPD: volwassenen van 18 jaar en ouder: eenmaal daags één inhalatie van Relvar Ellipta 92/22. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor een van de werkzame stoffen of hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Relvar Ellipta mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen of een acute exacerbatie van COPD waarvoor een snel- en kortwerkende bronchusverwijder nodig is. Patiënten moeten niet stoppen met de behandeling met fluticasonfuroaat/vilanterol voor astma of COPD zonder toezicht door een arts, omdat symptomen kunnen terugkomen na staken van de behandeling. Tijdens de behandeling met Relvar Ellipta kunnen astmagerelateerde bijwerkingen en exacerbaties optreden. Een paradoxaal bronchospasme kan optreden met een directe toename van piepen na toediening. Dit moet direct worden behandeld met een kortwerkende geïnhaleerde bronchusverwijder. Gebruik van Relvar Ellipta moet direct worden gestaakt. Cardiovasculaire effecten, zoals hartritmestoornissen (bijv. supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) kunnen worden waargenomen bij Relvar Ellipta. In een placebo-gecontroleerd onderzoek bij personen met een matige COPD en een voorgeschiedenis van, of een toegenomen risico op cardiovasculaire aandoeningen, was er geen toename in het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten die fluticasonfuroaat/vilanterol kregen in vergelijking met placebo. Er is echter voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ernstige hart- en vaataandoening, of met afwijkingen in het hartritme, thyrotoxicose of niet gecorrigeerde hypokaliëmie of door patiënten met een predispositie voor lage serum-kaliumwaarden. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis moet de dosis van 92/22 microgram worden gebruikt en zij moeten gecontroleerd worden op systemische corticosteroïdgerelateerde bijwerkingen. Fluticasonfuroaat/vilanterol moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met longtuberculose of bij patiënten met chronische of onbehandelde infecties. Er is melding gemaakt van verhoogde bloedglucosewaarden bij diabetespatiënten. Een toename van pneumonie is waargenomen bij patiënten met COPD. Artsen moeten alert blijven 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. Er is geen intra-klasse verschil aangetoond in geïnhaleerde corticosteroïden wat betreft de omvang van het risico op pneumonie. Bij de hogere dosis 184/22 kwam pneumonie vaak voor bij patiënten met astma. Indien patiënten visusstoornissen krijgen zoals wazig zien dient verwijzing naar een oogarts overwogen te worden.
De hoeveelheid lactose per afgegeven dosis bedraagt 25 mg. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. **Interacties:** gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve β_2-adrenerge receptorantagonisten moet worden vermeden tenzij er dwingende redenen zijn om deze te gebruiken. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, ritonavir en cobicistat-bevattende middelen kan leiden tot toegenomen systemische blootstelling aan zowel fluticasonfuroaat als vilanterol en dient te worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het toegenomen risico op systemische corticosteroïdbijwerkingen (in welk geval controle van bijwerkingen geïndiceerd is). Relvar Ellipta moet niet worden gebruikt in combinatie met andere langwerkende β_2-adrenerge agonisten of geneesmiddelen die langwerkende β_2-adrenerge agonisten bevatten. **Zwangerschap:** het gebruik van Relvar Ellipta door zwangere vrouwen moet alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus. Borstvoeding: Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van de werkzame stoffen en/of hun metabolieten in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** zeer vaak: hoofdpijn, nasofaryngitis; vaak: pneumonie, bovenste luchtweginfectie, bronchitis, griep, candidiasis van de mond en de keel, orofaryngeale pijn, sinusitis, faryngitis, rhinitis, hoesten, dysfonie, abdominale pijn, artralgie, rugpijn, botbreuken, pyrexie, spierspasmen; soms: extrasystolen, wazig zien, hyperglykemie; zelden: hartkloppingen, tachycardie, tremor, angst, paradoxaal bronchospasme, overgevoeligheidreacties waaronder anafylaxie, angio-oedeem, rash en urticaria.
Verpakking: een verpakking Relvar Ellipta bevat 30 doses. **Aflevering:** U.R. Voor prijzen zie G-standaard.

Merknaam is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven.

Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (12-12-2018) op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.
Verkorte Productinformatie (december 2018) NL/RESP/0213/16(7)

Verkorte Productinformatie Trelegy Ellipta

Trelegy is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven
© 2018 de GSK groep van bedrijven of de licentiegever

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Samenstelling: Trelegy Ellipta bevat per afgegeven dosis 92 microgram fluticasonfuroaat, 65 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 55 microgram umeclidinium en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). **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 β_2-agonist of een combinatie van een langwerkende β_2-agonist en een langwerkende muscarine-antagonist (voor effecten op de symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1). **Dosering:** de aanbevolen en maximale dosering is één inhalatie Trelegy Ellipta 92/55/22 microgram eenmaal daags, elke dag op hetzelfde tijdstip. Bij patiënten ouder dan 65 jaar of bij patiënten met een nierfunctiestoornis of een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis, is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of hulpstoffen. **Waarschuwingen:** kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt als paradoxaal bronchospasme optreedt en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart. Trelegy Ellipta is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme of voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie (d.w.z. als rescue-medicatie). Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen kan duiden op verslechtering van de ziektecontrole. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met Trelegy Ellipta dienen de patiënt en het COPD-behandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik door patiënten met een instabiele of levensbedreigende hart- en vaataandoening, urineretentie, nauwekamerhoekglaucoom, convulsieve aandoeningen, thyrotoxicose, longtuberculose, chronische of onbehandelde infecties en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op β_2-adrenerge agonisten. Indien Trelegy Ellipta wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die eveneens de potentie hebben om hypokaliëmie te veroorzaken, moet dit met voorzichtigheid gebeuren. Bij diabetische patiënten moet in het begin van de behandeling met Trelegy Ellipta de plasmaglucosespiegel nauwlettend worden gemonitord. Systemische effecten kunnen optreden bij alle geïnhaleerde corticosteroïden, met name bij hoge doses die voor langere perioden worden voorgeschreven. Patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis die Trelegy Ellipta krijgen moeten gecontroleerd worden op systemische corticosteroïdegerelateerde bijwerkingen. Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. Een toename van pneumonie is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Artsen moeten alert blijven 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. Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klassenverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose galactosemalabsorptie mogen Trelegy Ellipta niet gebruiken omdat het lactose bevat. **Interacties:** voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, ritonavir en cobicistat-bevattende middelen moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. De gelijktijdige toediening van Trelegy Ellipta en andere langwerkende muscarine antagonisten of langwerkende β_2-adrenerge agonisten is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen omdat het de bijwerkingen kan versterken. Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van β_2-adrenerge agonisten versterken, en daarom is voorzichtigheid geboden. **Zwangerschap:** mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. **Borstvoeding:** Het is niet bekend of fluticasonfuroaat, umeclidinium, vilanterol of hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Andere corticosteroïden, muscarine antagonisten en β_2-adrenerge agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** vaak: pneumonie, bovensteluchtweginfectie, faryngitis, rinitis, sinusitis, urineweginfectie, bronchitis, griep, nasofaryngitis, candidiasis van mond en keel, hoofdpijn, hoesten, artralgie, rugpijn, orofaryngeale pijn, constipatie; soms:, virale luchtweginfectie, atriumfibrillatie, supraventriculaire tachyaritmie, tachycardie, botbreuken, droge mond, dysfonie; niet bekend: gezichtsvermogen wazig. **Verpakking:** een verpakking Trelegy Ellipta bevat 30 doses. **Aflevering:** U.R.

Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (17/10/2019) op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.
Verkorte Productinformatie (PI-1012, december 2019)

* *'Minder inhalatoren' en 'verschillende inhalatoren' verwijst naar inhalatoren met een andere inhalatietechniek.*

Prod. December 2019 PM-NL-UCV-ADVT-190008

Verkorte productinformatie: Bevespi Aerosphere® (NOV2019)

Farmaceutische vorm en samenstelling: Aërosol, suspensie. Elke geïnhaleerde dosis bevat 9 mcg glycopyrroniumbromide, overeenkomend met 7,2 mcg glycopyrronium, en 5 mcg formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 10,4 mcg glycopyrroniumbromide, overeenkomend met 8,3 mcg glycopyrronium, en 5,8 mcg formoterolfumaraatdihydraat. **Farmacotherapeutische categorie:** geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten: adrenergica in combinatie met anticholinergica. **ATC-code:** R03AL07. **Indicatie:** Bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling om symptomen te verlichten bij volwassenen met chronische obstructieve longziekte (COPD). **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosering is tweemaal daags 2 inhalaties (2 inhalaties 's ochtends en 2 inhalaties 's avonds). Patiënten moeten worden geïnstrueerd over de correcte inhalatietechniek. Patiënten die het moeilijk vinden om het tegelijk indrukken en inademen te coördineren, kunnen Bevespi Aerosphere gebruiken met een voorzetkamer (Aerochamber Plus Flow-Vu). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Bevespi Aerosphere mag niet worden gebruikt voor de behandeling van astma. Als paradoxaal bronchospasme optreedt, moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestopt en moeten andere behandelingen worden overwogen. Dit middel is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als noodbehandeling. Dit middel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met thyrotoxicose of bekende of vermoede verlenging van het QTc-interval. β2-adrenerge agonisten kunnen significante hypokaliëmie veroorzaken, wat bij ernstige COPD versterkt kan worden door hypoxie en gelijktijdige behandeling. Verhoogd plasmaglucose kan voorkomen bij inhalatie van hoge doses β2-adrenerge agonisten. Dit middel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie of nauwe-kamerhoekglaucoom. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met ernstige leverinsufficiënte, mag dit middel alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moeten worden gemonitord op mogelijke bijwerkingen. Dit middel mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's en moet bij vrouwen die borstvoeding geven alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de zuigeling. Duizeligheid en misselijkheid zijn vaak voorkomende bijwerkingen waar rekening mee gehouden moet worden tijdens autorijden of gebruik van machines. **Interacties:** Er kan mogelijk een geneesmiddelinteractie optreden met geneesmiddelen die renale uitscheidingsmechanismen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van Bevespi Aerosphere met geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende β2-adrenerge agonisten bevatten wordt niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met methylxanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica. Gelijktijdig gebruik van niet-selectieve of selectieve β-adrenerge blokkers moet worden vermeden. Dit middel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen. **Bijwerkingen:** *Vaak* (≥ 1/100, < 1/10): angst, hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, misselijkheid, spierspasmen en pijn op de borst. *Soms* (≥ 1/1000, <1/100): overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag en pruritus, hyperglykemie, opgewondenheid, rusteloosheid, slapeloosheid, tremor, tachycardie, hartkloppingen, cardiale aritmieën [atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen] en urineretentie. **Afleverstatus:** UR. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de QRD-tekst op www.astrazeneca.nl. **Voor overige informatie:** AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

NL-4740/exp.11.2021

BEVESPI AEROSPHERE

AstraZeneca

Verkorte productinformatie Fasenra® (22JUL2019)

▼ 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 of voorgevulde pen 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:** De behandeling met Fasenra moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van ernstig astma. Na de juiste training in de subcutane injectietechniek en een voorlichting over tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties, kunnen patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van anafylaxie of zorgverleners Fasenra toedienen, als hun arts bepaalt dat dit passend is, met waar nodig medische follow-up. Het zelf toedienen kan alleen worden overwogen bij patiënten die al ervaring hebben met de behandeling met Fasenra. 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. Dit middel moet worden geïnjecteerd in de dij of buik. Als een zorgverlener of verzorger de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt. Het mag niet worden geïnjecteerd 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 corticosteroiddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Acute systemische reacties, waaronder anafylactische reacties en overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van benralizumab. Deze reacties kunnen binnen enkele uren na de toediening optreden, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen). Een voorgeschiedenis van anafylaxie niet gerelateerd aan benralizumab kan een risicofactor zijn voor anafylaxie na toediening van Fasenra. In overeenstemming met de klinische praktijk dienen patiënten na toediening van Fasenra gecontroleerd te worden gedurende een gepaste periode. In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra permanent worden stopgezet en een passende behandeling worden geïnitieerd. 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:** De humorale antilichaamrespons geïnduceerd door seizoensgebonden influenzavirusvaccinatie lijkt niet beïnvloed te worden door behandeling met benralizumab. 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, overgevoeligheidsreacties, hoofdpijn, pyrexie, reactie op de injectieplaats. *Niet bekend:* Anafylactische reactie. **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-4330 Exp 7/2021

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).

Verkorte productinformatie Trimbow® extrafijne dosisaerosol

Samenstelling en farmaceutische vorm: beclometasondipropionaat 87 mcg, formoterolfumaraatdihydraat 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 (2-8ºC). Na aflevering nog maximaal 4 maanden houdbaar bij maximaal 25ºC. **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-2019-8456

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$_1$ < 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-artimieën, 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 verooraken. 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<100):* 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

NU BESCHIKBAAR!
FASENRA PEN®
voor eenvoudige zelftoediening

Dit doet FASENRA® voor uw patiënten met ongecontroleerd ernstig eosinofiel astma

Krachtige exacerbatiereductie[1-4]

Significante reductie van OCS gebruik[1,4]

Wat doet ú?

AstraZeneca

Fasenra® (benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

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]

Zie voor de verkorte bijsluiter en referenties elders in dit blad

NL-4606 Exp.11/2021

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