INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 11 mei 2017

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

Réunion de consensus - 11 mai 2017

L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte

.be

Inhoudsopgave

Voorwoord 2

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury 7

Methodologie 11

Wetenschappelijk programma 31

Teksten van de deskundigen 39

Sommaire

Préface 4

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury 7

Méthodologie 11

Programme scientifique 31

Textes des experts 39

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen. Deze consensusvergadering is de 37e in de reeks en handelt over het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene.

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

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

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

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

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

Sommige onderwerpen zullen bij gebrek aan tijd bewust niet (of in mindere mate) aan bod komen, onder andere de voorwaarden inzake tabaksontwenning die essentieel is voor de behandeling van respiratoire aandoeningen, en het Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) waarvoor geen definitie of universele consensus bestaat. Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht. Dergelijke publicaties kunnen, indien nodig, wel aan bod komen tijdens de voordrachten van de deskundigen (of aangekondigd indien nog niet verschenen op het moment van de consensusvergadering).

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van experten, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in die richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Prof. Dr. Guy Hans
Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est la 37e dans la série et concerne l'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et de l'asthme de l'adulte.

De précédentes réunions de consensus ont concerné les traitements de l'asthme et de la BPCO: la réunion du 27 mars 2001 concernait « L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme » et celle du 24 novembre 2011 « le traitement efficient de la BPCO ». De nouvelles modalités thérapeutiques étant disponibles, de nouveaux effets indésirables de certains médicaments ayant été observés, le CEM a jugé important de mettre ces anciennes données à jour.

Cette réunion de consensus se penchera sur la question essentielle de l'observance thérapeutique dans les traitements de fond de la BPCO et de l'asthme : comment évaluer l'observance thérapeutique ? Comment l'améliorer ? Quels sont les indicateurs à utiliser, pour quels intervenants ? Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ? Peut-on faire des recommandations pour le traitement initial ?

Sur base de la recherche dans la littérature (incluant les Guides de Pratique actuels) et des commentaires d'experts praticiens, nous discuterons ensuite de traitements plus récemment introduits dans le traitement de fond de l'asthme chez l'adulte : les anticholinergiques à longue durée d'action, les antibiotiques macrolides (principalement l'azithromycine), les anticorps monoclonaux anti IgE (neutralisant de l'interleukine-5). Quelle place pour ces traitements dans le schéma thérapeutique, en tenant compte des preuves de leur efficacité, des effets indésirables possibles, des comparaisons avec d'autres traitements ?

Sur la même base, nous discuterons des associations bronchodilatatrices inhalées dans la BPCO, de leur association avec des corticostéroïdes inhalés, d'un traitement antibiotique au long cours, en insistant sur l'efficacité prouvée, les effets indésirables observés (particulièrement les plus récemment signalés), sur le choix thérapeutique initial et la stratégie d'augmentation thérapeutique à recommander.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les pneumologues, internistes et gériatres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs de ce type de médicament. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas (ou peu) abordés, faute de temps, notamment les modalités du sevrage tabagique, sevrage essentiel dans le traitement des maladies respiratoires, ni l'Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) dont il n'existe ni définition ni consensus universel. Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans
Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus.

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans
Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)
Deskundigen: Eric Derom, Eric Marchand
Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier, Alain Van Meerhaeghe
Voorzitter van de jury: Ivan Leunckens
Lid CEG: Kris Van haecht
Deskundige RIZIV : Pierre Chevalier

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Corinne Bouüaert (ULg), Johan Buffels (KUL), Jean Pierre Sturtewagen (Gent), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

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

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Evelyn Macken
- Bruno Meunier

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Chantal Leirs
- Lena Vandersteen

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Gregory Reychler
- Daniël Schuermans

Vertegenwoordigers van het publiek

- Vic Nevelsteen
- Tilly Tartaglia

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans
Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)
Experts : Eric Derom, Eric Marchand
Représentants du groupe bibliographique : Bérengère Couneson, Griet Goesaert, Natasja Mortier, Alain Van Meerhaeghe
Président du jury : Ivan Leunckens
Membre du CEM : Kris Van haecht
Expert INAMI : Pierre Chevalier

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Corinne Bouüaert (ULg), Johan Buffels (KUL), Jean Pierre Sturtewagen (Gent), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Jury

Représentants des médecins

- Marc Daenen (spécialiste)
- Liesje Eyckmans (médecin généraliste)
- Roger Kessler (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Philip Thibaut (médecin généraliste)
- Georges Tragas (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

- Evelyn Macken
- Bruno Meunier

Représentants des pharmaciens

- Chantal Leirs
- Lena Vandersteen

Représentants des paramédicaux

- Gregory Reychler
- Daniël Schuermans

Représentants du public

- Vic Nevelsteen
- Tilly Tartaglia

Methodologie

Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo’n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;

- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;

- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering

II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.
Het is volledig onafhankelijk van de promotor.
De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.
De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

  De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

  De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering "achter gesloten deuren"** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de "korte tekst" genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de "lange tekst", die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De "korte tekst" en de "lange tekst" worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.

- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.
Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.
Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensus-vergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroeps-praktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

1. Agence Nationale pour le Développement de l’Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users’ guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users’ guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users’ guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1190, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public

- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle

- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus

II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.
Le Comité est totalement indépendant du promoteur.
Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.
En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

  Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

  Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.

- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.
Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.
Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autre termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

1. Agence Nationale pour le Développement de l’Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users’ guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users’ guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users’ guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users’ guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users’ guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users’ guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users’ guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users’ guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1190, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma

Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30 Onthaal

09u15 Inleiding
Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

09u25 Toespraak
Apr. Ellen Vanhaeren, Vertegenwoordiger van mevrouw Maggie De Block, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

09u35 Methodologie van de consensusvergaderingen
Prof. Guy Hans, UA – Voorzitter van het Organisatiecomité

09u45 Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen
Bibliografiegroep (*)

09u55 Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene in de ambulante zorg
Prof. Marc Van de Casteele , Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Therapietrouw

10u05 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Bibliografiegroep (*)

10u20 Commentaar van de deskundige
Apr. Charline Artoisenet, UCL

10u45 Discussie

11u00 Pauze

2. Astma

11u20	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
11u40	Commentaar van de deskundige Prof. Guy Brusselle, UGent
12u10	Discussie
12u30	Lunch

3. COPD: combinaties van inhalatie-bronchodilatoren

13u40	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
13u55	Commentaar van de deskundige Prof. Vincent Ninane, CHU Saint-Pierre
14u20	Discussie

4. COPD: combinaties van bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden

14u35	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
14u50	Commentaar van de deskundige Prof. Wim Janssens, KUL
15u15	Discussie
15u30	Pauze

5. Ongewenste effecten van inhalatietherapieën

15u50	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Bibliografiegroep (*)
16u05	Commentaar van de deskundige Prof. Didier Cataldo, ULg
16u30	Discussie
16u45	Einde
18u30	Vergadering van de jury

(*) Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Corinne Bouüaert (ULg), Johan Buffels (KUL), Jean Pierre Sturtewagen (Gent), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Programme scientifique

08h30 Accueil

09h15 Introduction
Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

09h25 Allocution
Pharm. Ellen Vanhaeren, Représentant de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique

09h35 Méthodologie des réunions de consensus
Prof. Guy Hans, UA - Président du Comité d'organisation

09h45 Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques
Groupe bibliographique (*)

09h55 Chiffres sur le remboursement des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte en ambulatoire
Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

1. Observance

10h05 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

10h20 Commentaires de l'expert
Pharm. Charline Artoisenet, UCL

10h45 Discussion

11h00 Pause

2. Asthme

11h20 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

11h40 Commentaires de l'expert
Prof. Guy Brusselle, UGent

12h10 Discussion

12u30 Lunch

3. BPCO : associations bronchodilatateurs inhalés

13h40 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

13h55 Commentaires de l'expert
Prof. Vincent Ninane, CHU Saint-Pierre

14h20 Discussion

4. BPCO : associations bronchodilatateur(s) et corticostéroïdes inhalés

14h35 Résumé de la recherche bibliographique
Groupe bibliographique (*)

15h30 Commentaires de l'expert
Prof. Wim Janssens, KUL

15h15 Discussion

15h30 Pause

5. Effets indésirables thérapies inhalées

15h50	Résumé de la recherche bibliographique Groupe bibliographique (*)
16h05	Commentaires de l'expert Prof. Didier Cataldo, ULg
16h30	Discussion
16h45	Fin
18h30	Réunion du jury

(*) Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Corinne Bouüaert (ULg), Johan Buffels (KUL), Jean Pierre Sturtewagen (Gent), Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi))

Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene in de ambulante zorg

Chiffres sur le remboursement des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte en ambulatoire

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij COPD en astma in de ambulant zorg

Marc Van de Casteele, internist PhD

Afdeling Farmaceutisch Beleid RIZIV-INAMI & Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van UZ-KU Leuven

---

Inleiding

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

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

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

Aantallen patiënten in de voorbije 3 jaren

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

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

	Aantallen patiënten met farmaca (N)			
ATC code	**Farmaca tegen bronchusobstructie**	**2013**	**2014**	**2015**
R03	TOTAAL	1.460.600	1.462.059	1.527.022
R03AC	Beta2-adrenergicum (SABA; LABA)	455.706	454.720	453.042
R03AK	LABA + ICS	612.514	643.447	692.719
R03AL	SABA+SAMA of LABA+LAMA	325.187	312.751	327.814
R03BA	ICS	461.735	447.134	466.045
R03BB	SAMA of LAMA	349.700	338.577	330.372
R03BC	chromoglycaat	21.459	17.109	12.679
R03DA	xanthine-derivaten	24.602	21.607	19.815
R03DC	leukotriëenreceptor antagonisten	161.685	174.386	172.035
R03DX05	omalizumab[1]	476	568	1.064
R03DX09	mepolizumab[2]	0	0	0

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

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

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

[2] Mepolizumab NUCALA is vergoedbaar sinds 1.9.2016 voor situaties van ernstig astma.

Aantallen patiënten in 2015, per subklasse

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

Kortwerkende beta2-adrenergica (SABA):

2015	Aantallen patiënten met SABA (N)					
SABA[3] salbutamol[4]	405.385					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	278.177			127.208		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	264.229	12.969	979	103.572	19.714	3.922

Langwerkende beta2-adrenergica (LABA):

2015	Aantallen patiënten met LABA (N)					
LABA[5]	54.313					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	4.975			49.338		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	3.623	1.119	233	18.799	18.115	12.424
moleculen:						
salmeterol[6]	4.242					
formoterol[7]	15.698					
indacaterol[8]	34.944					

[3] ATC-code R03AC02
[4] salbutamol : AIROMIR, NOVOLIZER SALBUTAMOL, SALBUTAMOL SANDOZ, VENTOLIN
[5] ATC-codes R03AC12, R03AC13 en R03AC18
[6] salmeterol: SEREVENT
[7] formoterol: FORADIL, FORMAGAL, FORMOAIR, NOVOLIZER FORMOTEROL, OXIS
[8] indacaterol: ONBREZ

Langwerkende beta2-adrenergica (LABA) in vaste associatie met inhalatiecorticosteroïden (ICS):

2015	Aantallen patiënten met LABA + ICS (N)					
LABA+ICS[9]	692.618					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	188.472			504.146		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	149.130	35.822	3.520	314.238	151.891	38.017
moleculen:						
salmeterol + fluticasone[10]	200.957					
formoterol + budesonide[11]	274.898					
formoterol + beclometasone[12]	181.598					
vilanterol +fluticasone[13]	61.138					
formoterol +fluticasone[14]	22.237					
salmeterol + budesonide[15]	0					

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

2015	Aantallen patiënten met SABA + SAMA (N)					
SABA+SAMA[16]	319.230					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	61.927			257.303		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	54.194	5.917	1.816	187.189	48.445	21.669
moleculen:						
fenoterol + ipratropium[17]	265.715					
salbutamol + ipratropium[18]	70.102					

[9] ATC-codes R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK10, R03AK11 en R03AK12
[10] salmeterol + fluticasone: SERETIDE, SALMETEROL-FLUTICASONE CIPLA
[11] formoterol +budesonide: SYMBICORT, BUFOMIX
[12] formoterol + beclometasone: INUVAIR
[13] vilanterol + fluticasone furoaat: RELVAR
[14] formoterol + fluticasone propionaat: FLUTIFORM
[15] salbutamol + budesonide: ZEPHIRUS
[16] ATC-codes R03AL01 en R03AL02
[17] fenoterol + ipratropium: DUOVENT
[18] salbutamol + ipratropium: COMBIVENT, NEBU-IPRASOL

Langwerkende beta2-adrenergica (LABA) in vaste associatie met langwerkende antimuscarinica (LAMA):

2015	Aantallen patiënten met LABA + LAMA (N)					
LABA+LAMA[19]	17.807					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	99			17.708		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	50	42	7	4.219	9.231	4.258
moleculen:						
vilanterol + umeclidinium[20]	3.265					
indacaterol + glycopyrronium[21]	14.715					
formoterol + aclidinium[22]	0					
olodaterol + glycopyrronium[23]	0					

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

2015	Aantallen patiënten met SAMA (N)					
SAMA[24] **ipratropium**[25]	268.285					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	192.206			76.079		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	177.979	13.826	401	64.174	9.502	2.403

[19] ATC-codes R03AL03, R03AL04, R03AL05 en R03AL06
[20] vilanterol + umeclidinium: ANORO
[21] indicaterol + glycopyrronium: ULTIBRO
[22] formoterol + aclidinium: DUAKLIR, vergoedbaar sinds 1.4.2016
[23] olodaterol + glycopyrronium: SPIOLTO, vergoedaar sinds 1.5.2016
[24] ATC-code R03BB01
[25] ipratropium : ATROVENT, NEBU-TROP

De subklasse der langwerkende antimuscarinica (LAMA):

2015	Aantallen patiënten met LAMA (N)					
LAMA[26]	67.163					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	374			66.789		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	164	179	31	12.651	33.254	20.884
moleculen:						
tiotropium[27]	53.861					
aclidinium[28]	2.477					
glycopyrronium[29]	11.734					
umeclidinium[30]	308					

De inhalatiecorticosteroïden (ICS) zonder nebulisatie:

2015	Aantallen patiënten met ICS zonder nebulisatie (N)					
ICS zonder nebulisatie[31]	284.135					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	155.756			128.379		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	150.781	4.891	84	110.310	16.714	1.355

De inhalatiecorticosteroïden (ICS) met nebulisatie (suspensies):

2015	Aantallen patiënten met ICS mèt nebulisatie (N)					
ICS met nebulisatie[32]	209.240					
	≤ 40 jaar			**> 40 jaar**		
	131.602			77.638		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	130.224	1.323	55	72.297	4.595	746

[26] ATC-codes R03BB04, R03BB05, R03BB06 en R03BB07
[27] tiotropium: SPIRIVA
[28] aclidinium: BRETARIS
[29] glycopyrronium: SEEBRI
[30] umeclidinium: INCRUSE
[31] ATC-codes R03BA01 beclometasone, R03BA02 partim budesonide, R03BA05 partim fluticasone propionaat, R03BA08 ciclesonide en R03BA09 fluticasone furoaat
[32] ATC-codes R03BA02 partim budesonide en R03BA05 partim fluticasone propionaat

Omalizumab XOLAIR

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

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

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

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

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

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

Internationale vergelijking

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

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

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

Addendum: Azithromycine gebruik

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

azithromycine 250-mg en 500-mg	2013	2014	2015
Aantal patiënten	218	4.898	11.690
Aantal DDD[34]	2.800	121.430	615.380
RIZIV-kost (€)	3.386	143.899	593.907

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

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

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

Bespreking en besluit

1. Op 10 jaar tijd is het gebruik van bronchodilatantia toegenomen van 10 % naar 15 % der Belgische bevolking. Dit roept de vraag of deze vorm van gemakkelijk voor te schrijven farmaca steeds wordt voorgeschreven in situaties van bronchusobstructie.
2. Subklassen met beta2-adrenergica
   SABA (4 % der bevolking) worden vooral bij jongeren gebruikt, meestal voor korte periodes. LABA's in monotherapie worden relatief weinig voorgeschreven (0,5% der bevolking) in tegenstelling tot LABA+ICS (7 % der bevolking). LABA+ICS worden doorgaans bij ouderen gebruikt, meestal voor korte periodes. De groep patiënten met SABA+SAMA behandeling is stabiel (300.000 patiënten); de nieuwe klasse LABA+LAMA (< 20.000 patiënten) voegt zich hier bovenop.
3. Subklassen zonder beta2-adrenergica
   Hieronder volgt een bespreking als zodanig, niet in relatie met gelijktijdig SABA of LABA. SAMA (270.000 patiënten) worden kortdurend gebruikt, meer bij jongeren dan bij ouderen. De nieuwe LAMA (70.000 patiënten) lijken exclusief voor oudere patiënten te zijn, met een gebruik gedurende minstens 6 maanden per jaar. Vijf % van de bevolking neemt ICS, met een licht overwicht voor de preparaten zonder nebulisatie; hun gebruik is globaal voor een duur korter dan 6 maand per jaar.
4. Het gebruik van XOLAIR kent een opmars de voorbije jaren bij astmatici, met name bij ouderen die het chronisch injecteren.
5. Internationaal is het gebruik van bronchodilatantia (R03) in België zo hoog als in Scandinavië en Nederland. De Zuid-Europese landen kennen doorgaans een lager verbruik.
6. Het gebruik van azithromycine kent een opmars van enkele honderden patiënten naar tienduizend patiënten vandaag. Het gebruik is manifest chronisch.

Referenties

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

Chiffres sur le remboursement des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte en ambulatoire

Marc Van de Casteele, interniste PhD

Division Politique Pharmaceutique INAMI-RIZIV & Division Gastro-Entéro-Hépatologie CHU-KU Leuven

---

Introduction

Dans le présent texte, l'utilisation de médicaments respiratoires en Belgique dans le cadre de l'assurance-maladie est présentée. Il s'agit de données émanant de la banque de données Pharmanet de l'INAMI, ayant comme source la délivrance de médicaments remboursés par les officines ouvertes au public de notre pays. Pour les données en détaille, l'utilisation dans les maisons de repos ont été exclues, qui ne concerne que 0,1 % du volume de médicaments discutés et la consommation hospitalière ne sont pas inclues. Pour des raisons de clarté, nous nous limitons à la classe de médicaments bronchodilatateurs (R03). Nous donnons les molécules individuelles pour certaines sous-classes seulement. Ni les corticostéroïdes par voie orale ou parentérale, ni les antagonistes du récepteur H1, ni les expectorants n'ont été pris en compte.

Les données Pharmanet des spécialités pharmaceutiques sont anonymes mais restent suffisamment détaillées pour fournir l'âge du patient et sa consommation séquentielle dans le temps. Des doubles comptages n'ont pas lieu.

Le code ATC est l'abréviation pour anatomique-thérapeutique-chimique de la taxonomie pharmacologique de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le DDD, Defined Daily Dose, a été fixé par la même organisation et permet d'établir un bilan de volume de consommation indépendamment du conditionnement du médicament et de son prix.

Nombres de patients pendant les 3 dernières années

Au cours des années 2013 – 2014 – 2015, 1,5 million de belges ont pris chaque année un ou plusieurs médicaments de la classe des bronchodilatateurs, dont le code ATC est R03. La classe R03 contient les béta2-agonistes inhalés, les anticholinergiques inhalés, les corticostéroïdes inhalés, les dérivés de xanthine, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes et les anticorps monoclonaux omalizumab et mépolizumab.

Le nombre de patients traités augmente chaque année. En 2004, le nombre s'élevait à 1,0 million de belges (les données de 2004 ne sont pas fournies ici), tandis qu'en 2015 le nombre s'élevait déjà à 1,5 million de belges. En 10 ans, le nombre de patients traités a donc augmenté de 50 %.

	Nombres de patients traités (N)			
Code ATC	**Bronchodilatateurs**	**2013**	**2014**	**2015**
R03	TOTAL	1.460.600	1.462.059	1.527.022
R03AC	Beta2-agonistes (SABA; LABA)	455.706	454.720	453.042
R03AK	LABA + ICS	612.514	643.447	692.719
R03AL	SABA+SAMA ou LABA+LAMA	325.187	312.751	327.814
R03BA	ICS	461.735	447.134	466.045
R03BB	SAMA ou LAMA	349.700	338.577	330.372
R03BC	L'acide cromoglicique	21.459	17.109	12.679
R03DA	Dérivés de xanthine	24.602	21.607	19.815
R03DC	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	161.685	174.386	172.035
R03DX05	omalizumab[1]	476	568	1.064
R03DX09	mépolizumab[2]	0	0	0

Chaque ligne comprend le nombre de patients uniques traités par un ou plusieurs médicaments de la sous-classe. Les nombres ne peuvent pas être additionnés sinon des doubles comptages ont lieu.

	Coût médicamenteux INAMI (milions d'EURO)			
Code ATC	**Bronchodilatateurs**	**2013**	**2014**	**2015**
R03	TOTAL	194,6	189,5	189,6
"	Officines ouvertes au public	182,7	177,4	177,1
"	Officines hospitalières	11,9	12,1	12,5

[1] Omalizumab XOLAIR est remboursable depuis plusieurs années pour des situations graves d'asthme extrinsèque provoqué par des aéro-allergènes. Depuis le 1.6.2015, omalizumab 150 mg est également remboursable pour des situations graves d'urticaire spontanée chronique. Voir ultérieurement pour la répartition asthme et urticaire.

[2] Mépolizumab NUCALA est remboursable depuis le 1.9.2016 pour des formes sévères d'asthme.

Nombres de patients en 2015, par sous-classe

Le nombre de patients pour les différentes sous-classes de R03 est donné dans les tableaux suivants. Nous indiquons le nombre de patients selon les deux groupes d'âge : égal ou inférieur à 40 ans et supérieur à 40 ans. Dans chaque groupe d'âge, le volume d'utilisation est donné par palier: inférieur ou égal à 90 DDD (environ un traitement de 3 mois); entre 90 et 360 DDD (plus de 6 à 9 mois de traitement); 360 DDD ou plus (une année entière de traitement). Vu la moindre pertinence clinique, certaines sous-classes du tableau précédent de la classe R03 n'ont pas été élaborées. Nous écartons également l'acide cromoglicique, les dérivés de xanthine, les antagonistes des récépteurs des leucotriènes et le mépolizumab.

Béta2-mimétiques de courte durée d'action (SABA):

2015	Nombres de patients avec SABA (N)					
SABA[3] salbutamol[4]	405.385					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	278.177			127.208		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	264.229	12.969	979	103.572	19.714	3.922

Béta2-mimétiques de longue durée d'action (LABA):

2015	Nombres de patients avec LABA (N)					
LABA[5]	54.313					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	4.975			49.338		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	3.623	1.119	233	18.799	18.115	12.424
molécules:						
salmétérol[6]	4.242					
formotérol[7]	15.698					
indacatérol[8]	34.944					

[3] Code ATC R03AC02
[4] salbutamol : AIROMIR, NOVOLIZER SALBUTAMOL, SALBUTAMOL SANDOZ, VENTOLIN
[5] Codes ATC R03AC12, R03AC13 et R03AC18
[6] salmétérol: SEREVENT
[7] formotérol: FORADIL, FORMAGAL, FORMOAIR, NOVOLIZER FORMOTEROL, OXIS
[8] indacatérol: ONBREZ

Béta2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) en association fixe avec des corticostéroïdes inhalés (ICS):

2015	Nombres de patients avec LABA + ICS (N)					
LABA+ICS[9]	692.618					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	188.472			504.146		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	149.130	35.822	3.520	314.238	151.891	38.017
molécules:						
salmétérol + fluticasone[10]	200.957					
formotérol + budésonide[11]	274.898					
formotérol + beclométasone[12]	181.598					
vilantérol + fluticasone[13]	61.138					
formotérol + fluticasone[14]	22.237					
salmétérol + budesonide[15]	0					

Béta2-mimétiques à courte durée d'action (SABA) en association fixe avec des anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA):

2015	Nombres de patients avec SABA + SAMA (N)					
SABA+SAMA[16]	319.230					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	61.927			257.303		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	54.194	5.917	1.816	187.189	48.445	21.669
molécules:						
fénotérol + ipratropium[17]	265.715					
salbutamol + ipratropium[18]	70.102					

[9] Codes ATC R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK10, R03AK11 et R03AK12
[10] salmétérol + fluticasone: SERETIDE, SALMETEROL-FLUTICASONE CIPLA
[11] formotérol +budésonide: SYMBICORT, BUFOMIX
[12] formotérol + beclométasone: INUVAIR
[13] vilantérol + fluticasone furoate: RELVAR
[14] formotérol + fluticasone propionate: FLUTIFORM
[15] salbutamol + budésonide: ZEPHIRUS
[16] Codes ATC R03AL01 et R03AL02
[17] fenotérol + ipratropium: DUOVENT
[18] salbutamol + ipratropium: COMBIVENT, NEBU-IPRASOL

Béta2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) en association fixe avec des anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA):

2015	Nombres de patients avec LABA + LAMA (N)					
LABA+LAMA[19]	17.807					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	99			17.708		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	50	42	7	4.219	9.231	4.258
molécules:						
vilantérol + uméclidinium[20]	3.265					
indacatérol + glycopyrronium[21]	14.715					
formotérol + aclidinium[22]	0					
olodatérol + glycopyrronium[23]	0					

Ci-dessous suivent les sous-classes sans béta2-mimétique comme principe actif; la sous-classe des anticholinergiques à courte durée d'action est la première ci-dessous (SAMA). Il est clair que des patients ci-dessus peuvent également être traités par des béta2-mimétiques en association libre, que ce soit temporairement ou d'une façon continue. Les associations libres n'ont pas été prises en compte dans la préparation de la conférence de consensus, mais elles restent d'une pertinence clinique importante.

2015	Nombres de patients avec SAMA (N)					
SAMA[24] **ipratropium**[25]	268.285					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	192.206			76.079		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	177.979	13.826	401	64.174	9.502	2.403

[19] Codes ATC R03AL03, R03AL04, R03AL05 et R03AL06
[20] vilantérol + uméclidinium: ANORO
[21] indicatérol + glycopyrronium: ULTIBRO
[22] formotérol + aclidinium: DUAKLIR, remboursable depuis le 1.4.2016
[23] olodatérol + glycopyrronium: SPIOLTO, remboursable depuis le 1.5.2016
[24] Code ATC R03BB01
[25] ipratropium : ATROVENT, NEBU-TROP

La sous-classe des anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA):

2015	Nombres de patients avec LAMA (N)					
LAMA[26]	67.163					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	374			66.789		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	164	179	31	12.651	33.254	20.884
molécules:						
tiotropium[27]	53.861					
aclidinium[28]	2.477					
glycopyrronium[29]	11.734					
uméclidinium[30]	308					

Les corticostéroïdes inhalés (ICS) sans nébulisation:

2015	Nombres de patients avec ICS sans nébulisation (N)					
ICS sans nébulisation[31]	284.135					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	155.756			128.379		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	150.781	4.891	84	110.310	16.714	1.355

Les corticostéroïdes inhalés (ICS) avec nébulisation (suspensions):

2015	Nombres de patients avec ICS et nébulisation (N)					
ICS avec nébulisation[32]	209.240					
	≤ 40 ans			**> 40 ans**		
	131.602			77.638		
	≤ 90 DDD	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**	**≤ 90 DDD**	**90<DDD<360**	**≥ 360 DDD**
	130.224	1.323	55	72.297	4.595	746

[26] Codes ATC R03BB04, R03BB05, R03BB06 et R03BB07
[27] tiotropium: SPIRIVA
[28] aclidinium: BRETARIS
[29] glycopyrronium: SEEBRI
[30] uméclidinium: INCRUSE
[31] Codes ATC R03BA01 béclométasone, R03BA02 partim budésonide, R03BA05 partim fluticasone propionate, R03BA08 ciclésonide en R03BA09 fluticasone furoate
[32] Codes ATC R03BA02 partim budésonide et R03BA05 partim fluticasone propionate

Omalizumab XOLAIR

Le conditionnement d'omalizumab 150 mg est remboursable depuis le 1.6.2015 en dehors de la pneumologie, notamment pour des situations graves d'urticaire spontanée chronique. Pour cette raison, les données pour l'année 2015 ont été extraites sur base de la première ordonnance faite par un pneumologue, et non par un dermatologue ni interniste.

XOLAIR 75-mg et 150-mg	2013	2014	2015
Nombre de patients	476	568	658
Nombre de DDD[33]	116.438	141.741	177.520
Coût INAMI (millions €)	4,8	5,9	6,8

Pour l'année 2015, la répartition suivante selon les tranches d'âge a été faite: < 12 ans; 13-18 ans; 19-40 ans; > 40 ans.

XOLAIR 75-mg en 150-mg Jaar 2015	< 12 ans	13 – 18 ans	19 – 40 ans	> 40 ans
Nombre de patients	1	22	140	495
Nombre de conditionnements sur base du nombre de conditionnements par patient/an:				
- 1 – 6/an	0	6	74	214
- 7 – 13/an	0	32	271	713
- > 13/an	27	818	3.802	15.176
Nombre de DDD	211	7.102	34.748	135.459
Coût INAMI (millions €)	< 0,0	0,3	1,3	5,2

Une recherche de données est actuellement en cours à l'Agence Intermutualiste pour rechercher le nombre d'hospitalisations - sur base anonyme - des patients traités par omalizumab. Cette recherche a été initiée à la demande du Bureau de la Commission de Remboursement des Médicaments et du Cabinet des Affaires Sociales. Du tableau précédent, il ressort que 495 patients avaient plus de 40 ans ; 303 patients (ou 28 %) des prescriptions ont lieu chez des patients de plus de 60 ans.

[33] L'OMS prend comme DDD dose journalière 16 mg d'omalizumab, qui est utilisé comme unité de calcul.

Comparaison internationale

A partir des données pharmaceutiques de l'OCDE, une comparaison des données belges de Pharmanet aux données d'autres pays est possible. La dernière année qui permet une telle comparaison est l'année 2014. Pour la classe des bronchodilatateurs (R03) le volume d'utilisation est exprimé, en se basant chaque fois sur les DDD de chaque molécule administrée, en DDD par 1.000 habitants par jour, ce qui est un paramètre adéquat pour une comparaison internationale.

En 2014, le volume de consommation dans les pays européens ci-dessus était le suivant:

Bronchodilatateurs R03 Pays	Nombre de DDD/1.000 habitants/jour
Royaume-Uni	94,7 (estimation)
Finlande	69,2
Norvège	63,6
Pays-Bas	60,0
Danemark	58,9
Belgique	52,8
Suède	52,4
Allemagne	50,9
Grèce	50,1
Espagne	47,4
Tchèquie	46,7
Hongrie	42,0
Slovaquie	41,2
Islande	41,1
Italie	40,4
Slovénie	39,6
Portugal	29,3
Luxembourg	24,3 (estimation)
Estonie	23,4
Autriche	20,9

Addendum: Utilisation d'azithromycine

Le volume d'utilisation d'azithromycine est donné ci-dessous, avec une attention particulière à l'usage chronique des cas de BPCO. Il s'agit aussi bien du ZITROMAX que de ses nombreux génétiques ayant l'azithromycine comme principe actif. Plusieurs génériques ont été admis au remboursement en 2014.

azithromycine 250-mg et 500-mg	2013	2014	2015
Nombre de patients	218	4.898	11.690
Nombre de DDD[34]	2.800	121.430	615.380
Coût INAMI (€)	3.386	143.899	593.907

Pour l'année 2015, une répartition selon l'âge a été effectuée: patients de moins de 40 ans versus ceux âgés d'au moins 40 ans.

azithromycine 250-mg et 500-mg Année 2015	≤ 40 ans	> 40 ans
Nombre de patients	2.567	9.123
Nombre de DDD avec le nombre de DDD/patient/an:		
- < 30/an	20.680	55.570
- 30 – 100/an	22.640	171.160
- 101 – 180/an	23.790	168.110
- 181 – 365/an	31.260	84.550
- > 365/an	20.520	17.100
Nombre de DDD	118.890	496.490
Nombre de conditionnements	5.989	27.461
Coût INAMI (€)	113.321	480.586

[34] L'OMS prend comme DDD dose journalière 300 mg pour un traitement oral à base d'azithromycine, qui est utilisé comme unité de calcul.

Discussion et conclusion

1. En 10 ans, la proportion d'utilisateurs de bronchodilatateurs est passée de 10 % à 15 % de la population belge. Cette augmentation considérable pose question, ces médicaments aisés à prescrire sont-ils toujours prescrits en cas d'obstruction bronchique.
2. Sous-classes avec béta2-mimétiques
   Les SABA (4 % de la population) sont surtout utilisés par de jeunes patients, le plus souvent pour des périodes courtes. Les LABA en monothérapie sont relativement peu prescrits (0,5 % de la population) par rapport aux associations fixes LABA+ICS (7 % de la population). Les LABA+ICS sont surtout utilisés par des patients âgés, le plus souvent pour des périodes courtes. Le nombre de patients traités par SABA+SAMA reste stable avec 300.000 patients ; la nouvelle classe de LABA+LAMA (moins de 20.000 patients) s'ajoute à ceux-ci.
3. Les sous-classes sans béta2-mimétiques
   Nous nous limitons à une discussion des sous-classes telles quelles, non en relation avec une prise concomitante de SABA ou LABA. Les SAMA (270.000 patients) sont utilisés brièvement, et plus par des jeunes que par des âgés. La sous-classe récente des LAMA (70.000 patients) semble être réservée exclusivement à des patients âgés, qui les utilisent pendant au moins 6 mois par an. Cinq % de la population prend un ICS, avec une légère prépondérance pour les conditionnements sans nébulisation. L'utilisation des ICS se limite, globalement, à des périodes de moins de 6 mois par an.
4. Le XOLAIR est utilisé de plus en plus ces dernières années chez des patients asthmatiques, notamment par injection chez des patients âgés.
5. L'utilisation belge des bronchodilatateurs (R03) est aussi élevée que celle des pays scandinaves et des Pays-Bas. Les pays européens méridionaux ont, en général, une utilisation moindre dans cette même comparaison internationale.
6. L'utilisation belge d'azithromycine est en augmentation, de quelques centaines de patients jusqu'à dix mille aujourd'hui. L'utilisation est nettement d'ordre chronique.

Références

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

Observance

Therapietrouw

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Pharm. Charline Artoisenet, UCL

REUNION DE CONSENSUS

L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte

-Observance thérapeutique des traitements inhalés-

Charline Artoisenet

Pharmacien hospitalier clinicien

CHU UCL Namur – Site Godinne

Questions posées :
Observance thérapeutique des traitements inhalés dans l'asthme et dans la BPCO
Comment évaluer l'observance thérapeutique et comment l'améliorer ?
Quels indicateurs pour quels intervenants ?
Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ?
Quelques suggestions pour un traitement initial ?

1. Introduction

Le concept d'observance, traduction du mot anglais *compliance*, est au cœur de la prise en charge des maladies chroniques, comme l'asthme et la BPCO. Cette préoccupation autour de l'observance n'est pas récente. Haynes la définit en 1979 comme étant : « le degré de concordance entre les comportements du patients (prise de médicaments, suivi des régimes ou des changements de mode de vie) et les prescriptions et recommandations médicales» (1). L'utilisation du terme observance a été remise en question en raison de sa définition même, suggérant une obéissance passive du patient aux recommandations médicales, et remplacée dans la littérature par la notion d'adhésion (*adherence* en littérature anglaise). « L'adhésion thérapeutique » permet l'émergence de la notion d'une participation active du patient dans le suivi des prescriptions médicales, cible potentielle d'un champ d'intervention important.

Les bénéfices des traitements de l'asthme et de la BPCO ont été bien établis, mais l'adhésion aux traitements reste un problème préoccupant. Selon un rapport de l'OMS en 2003, la proportion de malades chroniques respectant leur traitement ne serait que de 50% dans les pays développés. Ce même rapport souligne qu'il « se pourrait que l'amélioration de l'observance donne de meilleurs résultats sanitaires que l'avènement de nouvelles technologies. C'est un investissement rentable, qui permettra d'éviter des dépenses excessives aux systèmes de santé déjà à la limite de leurs capacités et améliorera la vie des malades chroniques. » (2)

Les défauts d'observance ont des conséquences variées, mais toujours péjoratives, sur la qualité des traitements, leur efficacité, leurs effets indésirables, à titre individuel mais aussi sociétal. Dans l'asthme, les patients adhérents ont souvent moins besoin de recourir aux corticoïdes oraux, indiquant que l'adhésion au traitement de fond est essentielle afin de prévenir les exacerbations qui nécessitent l'administration de corticoïdes oraux. Dans la BPCO, améliorer l'adhésion permettrait de diminuer l'utilisation des ressources de santé ainsi que les coûts (ex : réduction du nombre d'hospitalisations et d'admissions aux urgences) (3).

Avoir comme objectif d'améliorer l'observance et/ou l'adhésion aux traitements implique tout d'abord d'en connaître les déterminants, sur lesquels les professionnels de la santé et l'organisation du système de santé pourront agir.

1.1. Déterminants de l'observance thérapeutique :

Ces déterminants peuvent être regroupés en 5 facteurs : liés au patient, à la maladie, aux modalités de traitement, au système de soin et aux facteurs socioéconomiques.

1.1.1. Facteurs liés au patient

Ils comprennent des éléments intrinsèques comme ses connaissances et ses compétences en lien avec sa maladie et ses traitements, éléments directement liés à ses capacités cognitives et au facteur « croyances de santé » (ex : traitement inefficace, non nécessaire, peur des effets indésirables en particulier des corticoïdes, même inhalés…). Les émotions du patient, ses antécédents et le support familial peuvent également influencer l'adhésion thérapeutique. La diminution de l'observance avec l'âge chez certains patients concernerait surtout les sujets très âgés et/ou ayant des difficultés de mémorisation, de vision, de compréhension ou de maniement des traitements (4).

1.1.2. Facteurs liés à la maladie

Toutes les maladies peuvent être touchées par le phénomène de non observance, mais il s'agit surtout des maladies chroniques, silencieuses, sans symptôme ou ayant des symptômes auxquels le patient s'habitue, sans gravité ou tout au moins perçue subjectivement comme telle par le patient (5). En ce qui concerne l'asthme, les données concernant l'influence de la sévérité et/ou du contrôle de l'asthme sur l'observance sont discordantes. Mais un des buts du traitement de l'asthme étant d'obtenir un bon contrôle des symptômes, la maladie asthmatique est clairement parmi les maladies chroniques qui, traitées, peuvent être silencieuses et donner au patient le sentiment que son traitement n'est plus nécessaire.

1.1.3. Facteurs liés au traitement

La complexité d'une prescription thérapeutique, le nombre de prises par jour, la forme, le délai d'action, la durée et les effets indésirables du traitement influencent directement l'adhésion (3, 6, 7).

1.1.4. Facteurs liés au système de soins

La qualité de la relation patient - soignant est un facteur déterminant de l'adhésion, fondée sur l'empathie, la valorisation et la confiance. De même que l'accessibilité aux soins (ex : facilité de prises des rendez-vous, fréquence des rendez-vous, remboursements des traitements et des consultations) et l'organisation d'un système de soins visant à promouvoir l'adhésion (7, 8).

1.1.5. Facteurs liés au système socio-économique

Ils concernent le contexte particulier de l'individu au sein de la société. Une faible observance est plus fréquente parmi les personnes sans emploi ou à faible revenus, chez les immigrés et les personnes vivant seules (7, 8).

L'identification de ces 5 facteurs permet de dégager un champ d'actions possibles visant à améliorer l'observance (adhésion) des (aux) traitements.

2. Traitement de l'asthme et la BPCO

Les traitements inhalés constituent la pierre angulaire du traitement de l'asthme et de la BPCO. Ceux-ci permettent d'atteindre localement leur site d'action en maximisant l'efficacité et en limitant le risque d'effets indésirables.

Le manque d'adhésion du patient au médicament prescrit et/ou l'utilisation incorrecte des traitements inhalés peu(ven)t diminuer les bénéfices attendus du traitement et augmenter la morbi-mortalité liées à la pathologie (9). Une technique suboptimale résulte en un moindre dépôt pulmonaire et une réduction possible de l'effet thérapeutique. Ceci n'est pas sans conséquence puisque le patient ne tirera pas l'entier bénéfice de son traitement d'une part, et, d'autre part, si la question de l'adhésion n'est pas abordée ou suffisamment creusée, l'efficacité du traitement risque d'être remise en cause, menant à une escalade thérapeutique non justifiée et susceptible d'exposer le patient (et la société) à des effets indésirables et/ou des coûts supplémentaires.

A noter que, dans certaines situations, le manque d'observance peut être acceptable, voire opportun lorsque le patient dont la maladie est durablement contrôlée recherche le traitement minimal efficace, alors que son médecin ne lui en a pas fait la recommandation.

3. Dispositifs d'inhalation

En quelques années, le marché belge a vu augmenter fortement son nombre de spécialités pharmaceutiques disponibles pour traiter l'asthme et la BPCO. De nouveaux systèmes d'inhalation ont également été développés et sont venus s'ajouter aux dispositifs existants. Chaque type de dispositif présente des instructions d'utilisation qui lui sont propres, des avantages et inconvénients. Ce large choix de systèmes a, en théorie, l'avantage d'augmenter les chances de choisir un traitement parfaitement adapté au patient. Cependant, les données disponibles indiquent des lacunes fréquentes de connaissances chez les professionnels de la santé et chez les patients en ce qui concerne les techniques de manipulation et d'administration des médicaments inhalés. L'avantage théorique de cette diversité ne se confirme donc pas toujours en pratique.

En général, les systèmes d'inhalation peuvent être groupés en 3 catégories, en fonction de la méthode de dispersion du médicament utilisée. Le tableau 1 reprend les avantages et inconvénients des différents dispositifs.

3.1. Aérosols-doseurs

3.1.1. pMDI (pressurised Metered-Dose Inhaler)

Ce sont des dispositifs où le principe actif est en suspension ou en solution dans un gaz propulseur liquéfié (HFA). Ces dispositifs fournissent une dose constante, indépendante de la technique d'inhalation. Ils sont compacts et donc faciles à emporter. Leur utilisation est appropriée en cas de situation d'urgence. La grosse difficulté par rapport à leur utilisation est la nécessité d'une coordination entre le déclenchement de la dose par le patient et son inspiration. Ils ne sont pas utilisables seuls chez les enfants ou les personnes affaiblies. La déposition pulmonaire dépend du flux inspiratoire du patient et la déposition oro-pharyngée peut être importante (prudence avec les corticoïdes).

3.1.2. pMDI + chambre d'inhalation

Les chambres d'inhalation servent de chambre intermédiaire entre le pMDI et la bouche du patient. Elles permettent d'éliminer la nécessité de coordination, augmentent la déposition pulmonaire et diminuent la déposition oro-pharyngée. Elles sont, par contre, encombrantes, nécessitent un entretien régulier et entraînent un coût supplémentaire pour le patient (pas remboursées pas l'INAMI).

3.1.3. pMDI activé par la respiration (« Autohaler® »)

Il s'agit d'un système (avec gaz propulseur) activé par la dépression créée par l'inspiration du patient. La dose est délivrée lorsque le débit inspiratoire du patient est suffisant (en général ~ 30L/min). Ce dispositif présente globalement les mêmes avantages que le pMDI, mais ne nécessite plus de coordination ; la dose est déclenchée automatiquement et un signal auditif se fait entendre. Ce dispositif n'est disponible que pour une seule spécialité en Belgique (Qvar®).

3.1.4. Soft Mist Inhaler ou SMI (« Respimat® »)

C'est une nouvelle génération d'inhalateurs-doseurs, non pressurisés (et donc sans gaz propulseur à effet de serre) et munis d'un compteur de doses. L'aérosol (un « brouillard lent ») est généré par une action mécanique. La vitesse de délivrance est plus faible, ce qui facilite l'inspiration du médicament par le patient. Son débit inspiratoire n'influence pas la taille des particules. L'étape de coordination est facilitée, mais pas éliminée. Ce dispositif nécessite toutefois des manipulations importantes lors de sa première utilisation.

3.2. Inhalateurs à poudre sèche ou DPI (Dry Powder Inhaler)

Dans le cas des DPI, l'aérosol est administré sous forme de poudre au niveau pulmonaire. L'énergie fournie pour fluidifier, disperser et désagréger la poudre doit être fournie par la respiration du patient. L'inspiration doit donc être rapide et profonde, avec un débit inspiratoire important en début d'inspiration. Il existe un grand nombre de DPI différents, disponibles pour la plupart des principes actifs. Aucune étape de coordination n'est nécessaire, ces dispositifs peuvent donc être utilisés par des patients ayant des troubles de la motricité fine. Ils présentent néanmoins un certain nombre de désavantages : dépôts oro-pharyngés non négligeables, sensibilité à l'humidité, déposition pulmonaire dépendante du flux inspiratoire du patient. Ils ne sont donc a priori pas appropriés en cas de situation d'urgence, chez les enfants de moins de 5 ans et chez les personnes affaiblies ou avec une limitation sévère du débit inspiratoire.

3.3. Nébuliseurs

Ce sont des dispositifs qui convertissent un liquide en aérosol sous l'effet d'un gaz sous pression ou de vibrations ultrasoniques. Actuellement, le recours aux nébulisations ne se justifie que dans certains cas bien précis, bien que l'utilisation d'un aérosol-doseur avec chambre d'inhalation soit également le plus souvent possible : situations aiguës (crise d'asthme, exacerbation de BPCO), jeunes enfants, handicap mental, visuel ou moteur. Ils sont en effet plus chers et encombrants, nécessitent un temps d'administration/préparation plus long et un entretien régulier.

Type d'inhalateur	Avantages	Inconvénients
pMDI	- Dose constante (indépendante de la technique d'inhalation) -Compact, facile à transporter -Approprié pour les situations d'urgence -Compteur de dose sur certains dispositifs -Contamination difficile	-Difficulté d'utilisation (coordination action sur valve et inspiration) -Non utilisable chez les jeunes enfants, personnes affaiblies -Déposition pulmonaire dépendante du flux inspiratoire du patient -Déposition oro-pharyngée élevée (! corticoïdes) -Amorçage nécessaire -Présence de gaz propulseur à effet de serre – «Cold freon effet»* (CFC > HFA) -Pas de compteur de doses sur certains dispositifs

pMDI + chambre	-Pas besoin de coordination → adapté pour nourrissons, jeunes enfants, personnes âgées -Augmentation de la déposition pulmonaire -Sédimentation des grosses particules dans la chambre → moins de déposition oro-pharyngée -Approprié pour les situations d'urgence -Signal auditif pour certaines chambres	-Encombrant -Manipulations -Montage -Entretien 1x/semaine (sinon diminution d'efficacité) -Coût supplémentaire
pMDI activé par la respiration	-Dose constante -Compact, facile à transporter -Plus besoin de coordination -Signal auditif (« clic ») -L'appareil se bloque quand il est vide	-Manipulation plus importante -Amorçage (soulever le levier avant chaque prise) -Débit inspiratoire de min 30L/min (jusqu'au « clic ») -Présence de gaz propulseur à effet de serre -Absence de compteur de doses -Disponible pour peu de principes actifs -«Cold freon effet»* (CFC > HFA)
SMI	-Vitesse de délivrance du médicament nettement plus faible → facilité d'inspiration → dépôt dans les poumons favorisé -Chambre d'inhalation non nécessaire -Pas d'influence du débit inspiratoire sur la taille des particules -Dépôt oro-pharyngé limité -Compact, facile à transporter -Dose constante -Compteur de doses -Absence de gaz propulseur	-Montage, manipulations importantes lors de la première utilisation -Amorçage nécessaire -Emission déclenchée par la main → coordination facilitée mais pas éliminée -Nécessité d'administrer plusieurs doses -Disponible pour peu de principes actifs
DPI	-Compact et portable -Absence de gaz propulseur -Pas de coordination nécessaire, utilisable même par les patients avec troubles de la motricité fine -Présence d'un compteur de doses -Disponible pour la plupart des principes actifs	-Déposition pulmonaire dépendante du flux inspiratoire du patient (doit être important : 30-60 L/min) -Déconseillé pour les enfants < 5 ans, les personnes affaiblies ou avec diminution sévère du débit inspiratoire -Dépôts oro-pharyngés non négligeables -Sensibles à l'humidité -Tous les systèmes ont un mode d'emploi différent -Non approprié pour les situations d'urgence
Nébuliseurs	-Participation active du patient moins nécessaire → approprié pour jeunes enfants, patients affaiblis -Pas de coordination nécessaire -Approprié pour les situations d'urgence -Efficace même si faible débit inspiratoire -Possibilité de combiner plusieurs substances actives (! compatibilités)	-Encombrants -Bruyants -Dépendants d'une source d'énergie -Durée d'administration (max 10 minutes) + temps de préparation -Entretien et risque de contamination (*Pseudomonas aeruginosa*) -Coût du dispositif et des médicaments

CFC = chlorofluorocarbures ; HFA = hydrofluoroalcanes
*« Cold freon effet » = sensation de froid dans la gorge qui peut interrompre brutalement l'inspiration du patient

TABLEAU 1. Modifié et adapté de : The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy ; 2) Improving technique and clinical effectiveness. MEAC Broeders et al. Prim Care Resp J 2009 ; 18(2) :76-82 et Inhalothérapie, Guide pratique à l'usage des dispensateurs de soins, Cathy Lodewijckx et Daniel Schuermans, Editions Acco, 2008

4. Choix du dispositif d'inhalation

Les propriétés du dispositif, la capacité du patient à l'utiliser correctement, les préférences du patient ainsi que les connaissances/aptitudes du médecin doivent être considérées avant de prescrire un système d'inhalation et ce, afin d'en tirer un bénéfice clinique maximal.

Lors de la prescription initiale d'un dispositif, il convient de prendre en compte les éléments suivants (10) :

4.1. Efficacité et sécurité

Il semble qu'il n'y ait pas de différence cliniquement significative en termes d'efficacité et de sécurité entre les différents dispositifs d'inhalation si les patients utilisent la technique d'inhalation recommandée par le fabriquant (11).

4.2. Disponibilité

Quand le médicament ou la classe de médicament est choisi(e), il convient de considérer quels types de dispositifs sont disponibles pour administrer le médicament souhaité.

4.3. Simplicité d'emploi

Il est important de s'assurer que le dispositif est adapté au patient (âge, capacités respiratoires/physiques/cognitives) et de vérifier avec lui qu'il est capable de l'utiliser correctement. Les erreurs de manipulation ont déjà été décrites dans l'asthme, ainsi que leur association avec un mauvais contrôle de la pathologie. L'étude de Molimard et al. a permis de mettre également en évidence une association entre les erreurs de manipulation dites « critiques » et les exacerbations sévères de BPCO (12).

La figure 1 ci-dessous peut aider le clinicien à choisir un dispositif adapté en fonction des capacités inspiratoires et de coordination du patient.

Bonne coordination	**Mauvaise coordination**
o Débit inspiratoire ≥ 30L/min o pMDI +/- chambre o (pMDI activé par la respiration) o DPI o SMI	o Débit inspiratoire ≥ 30L/min o pMDI **+ CHAMBRE** o pMDI activé par la respiration o DPI o (SMI)
o Débit inspiratoire < 30L/min o pMDI +/- chambre o (pMDI activé par la respiration) o SMI	o Débit inspiratoire < 30L/min o pMDI**+ CHAMBRE** o (pMDI activé par la respiration) o (SMI) o Nébuliseur

FIGURE 1. Modifié et adapté de : ERS/ISAM Task Force Report, European Respiratory Journal 2011 ; 37 : 1308-1417

4.4. Simplification du schéma thérapeutique

Afin de diminuer le nombre de dispositifs utilisés par le patient, éviter le risque de confusion/erreurs et faciliter le processus de formation, il est parfois utile de prescrire des associations de médicaments dans un seul dispositif combiné ou, à défaut, plusieurs médicaments avec un dispositif d'inhalation identique ou similaire. La fréquence d'administration peut également être un élément à considérer chez certains patients (ex : administration 1x/jour au lieu de 2x/jour) (7, 8).

4.5. Coût et remboursement

Afin de limiter les coûts pour le patient et la société, il est important de respecter les conditions de remboursement (lorsqu'il y en a) et, dans la mesure du possible, de prescrire des spécialités qui seront remboursées par l'INAMI.

4.6. Confiance

Impliquer le patient dans le choix du dispositif est fondamental. Savoir quel système a la préférence du patient (ex : préfère un type de chambre d'inhalation, simplicité d'utilisation, signaux de contrôle auditifs/visuels…) augmente ses chances d'utilisation.

« Le pire dispositif est celui que le patient ne peut/veut pas utiliser. »

4.7. Connaissance

Il est essentiel que le dispositif choisi soit familier au médecin qui initie la prescription afin que celui-ci puisse fournir des explications et une démonstration pour assurer une utilisation optimale par le patient.

5. Observance thérapeutique

5.1. Comme évaluer l'observance ?

Vérifier l'observance et surtout l'évaluer représente un moyen d'instaurer avec le patient un travail autour de cette préoccupation, au-delà de la simple identification par le soignant du patient non observant.

De nombreuses méthodes existent pour évaluer l'observance (13), qu'elles soient directes ou indirectes :

- Carnets de suivi quotidien de la prise du médicament
- Relevé de consommation (ex : prescriptions délivrées par l'officine ouverte au public en promouvant l'utilisation du Dossier Pharmaceutique Partagé auprès des patients)
- Techniques de comptage des médicaments (nombre de jours couverts) ou pesée des dispositifs d'inhalation
- Questionnaires - anamnèse auprès du patient
- Dispositif électronique intégré (ex : « SmartMist » qui enregistre date + heure de prise)
- Prise du médicament observée par un tiers
- Observation de la technique d'utilisation (+/- outils éducationnels) et fiches d'évaluation
- Mesure de la qualité de vie, évaluation des symptômes, ACT (Asthma Control Test), recours aux corticoïdes oraux/bronchodilatateurs en nébulisation/antibiotiques, visites aux urgences, hospitalisations, journées d'absence au travail…

Concernant les entretiens avec les patients, toutes les études s'attachent à souligner l'importance de la formulation des questions : celles-ci doivent être ouvertes, non culpabilisantes et permettre au patient de se replacer dans sa vie quotidienne. Il n'est toutefois pas toujours aisé de détecter un défaut d'observance. Certains questionnaires (dont celui de Morisky-Green(14)) ont été développés pour aider le soignant dans cette démarche et parfois adaptés pour certaines maladies chroniques (ex : Girerd et hypertension artérielle en 2001 (15)). Plus récemment, Plaza et al. ont développé un questionnaire d'adhérence aux dispositifs d'inhalation adapté pour les patients asthmatiques et BPCO (tableau 2).

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

TABLE 1. DESCRIPTION OF TEST OF THE ADHERENCE TO INHALERS (TAI) QUESTIONNAIRE

Patient domain: questions, responses (scores)					Score
1. During the last 7 days, how many times did you forget to take your usual inhalers?					
All (1)	More than half (2)	Approximately a half (3)	Less than half (4)	None (5)	1 to 5
2. Do you forget to take inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
3. When you feel good about your illness, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to5
4. When you are on vacation or weekend, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
5. When you are nervous or sad, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
6. Do you stop taking your inhalers because of fear of side effects?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
7. Do you stop taking your inhalers because of considering they are useless to treat your condition?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
8. Do you take fewer inhalations than those prescribed by your doctor?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
9. Do you stop taking your inhalers because you believe they interfere with your everyday or working life?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
10. Do you stop taking your inhalers because you have difficulties to pay them?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
Health care professional domain: questions, responses (scores)					
11. Does the patient remember the prescribed regimen (dose and frequency)? (checking the medical record)					
No (1)			Yes (2)		1 or 2
12. The technique of using the evaluated inhaler device by the patient is* (checking the inhalation technique)					
With critical mistakes (1)			Without critical mistakes (2)		1 or 2

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

TABLEAU 2. Plaza V et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016 ; 29(2) : 142-152

5.2. Comment améliorer l'observance?

Malgré la richesse de la littérature, peu d'interventions spécifiques ont permis de démontrer un bénéfice en termes d'observance et un impact simultané objectif sur une pathologie chronique étudiée.

Nieuwlaat et al. ont publié en 2014 une revue Cochrane (16) des interventions ciblées sur la promotion de l'adhésion à des traitements prolongés (dont l'asthme et la BPCO). Les caractéristiques et effets des interventions varient entre les études. Plusieurs interventions ont démontré une efficacité dans les pathologies chroniques (ex : support renforcé de l'entourage, éducation/conseils par des pharmaciens, support quotidien au traitement), mais on ne sait pas actuellement comment améliorer l'adhésion de manière constante pour obtenir le bénéfice total des traitements.

A la lumière des résultats publiés, l'objectif « améliorer l'observance » des patients asthmatiques ou BPCO semble difficile à mettre en œuvre. Cependant, plusieurs pistes d'actions se dégagent.

5.2.1. Identification des freins à l'observance

La mauvaise observance d'un traitement peut-être répartie en 2 catégories : non intentionnelle et intentionnelle. On parle de mauvaise observance non intentionnelle lorsque le patient n'a pas bien compris son traitement (il a mal compris le schéma médicamenteux prescrit ou il utilise de manière incorrecte son dispositif d'inhalation). Le terme « intentionnel » signifie que la patient a bien compris en quoi consiste son traitement,

mais ne se conforme pas correctement aux instructions reçues. Une fois la cause identifiée, celle-ci rendra la mise en place d'une (ou plusieurs) intervention(s) plus aisée (ex : patient qui oublie souvent de faire son aérosol et instauration d'un système de rappel).

5.2.2. Informations du patient

Les données publiées dans la littérature démontrent clairement qu'une bonne formation engendre une meilleure observance du traitement (17), tant en ce qui concerne le respect de la fréquence des prises que le recours à une technique d'inhalation adéquate.

Divers canaux de communication (informations orales, écrites, vidéo de formation) peuvent être utilisés. Il semblerait que les informations écrites seules soient insuffisantes, d'où l'intérêt de les associer à d'autres types d'informations. Internet regorge également d'outils permettant d'améliorer l'observance thérapeutique et l'utilisation des traitements inhalés (ex : brochure d'informations sur la pathologie, fiches d'information par type de dispositif, vidéo de démonstration…).

Des séances d'information/consultation organisées en groupe ou de manière individuelle (avec ou sans un proche) et données par un médecin, un pharmacien et/ou un infirmier peuvent également participer à améliorer l'observance du patient (18, 19).

5.2.3. Education thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique est incontournable pour encourager les patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur thérapeutique et pour leur permettre de gérer de manière autonome leur maladie et leurs traitements. Dans le cadre de l'asthme et de la BPCO, l'éducation thérapeutique consiste notamment à faire comprendre au patient sa maladie et son traitement, notamment l'intérêt du traitement de fond et du traitement de la crise. Il est aussi important qu'il apprenne à reconnaître précocement les symptômes d'alarme (crise d'asthme ou exacerbation de BPCO) et comment les gérer. Les techniques d'inhalation doivent également être expliquées oralement, contrôlées et démontrées régulièrement.

Les pharmaciens ont un impact positif sur divers objectifs cliniques dans l'asthme (pourcentage de patients contrôlés, score du test de contrôle, sévérité et symptômes) (20). Dans la BPCO, l'engagement du pharmacien comme prestataire de soins dans le cadre d'une prise en charge intensifiée et structurée conduit à une meilleure utilisation des médicaments inhalés, à une meilleure observance/connaissance du traitement et peut-être aussi à une diminution des hospitalisations pour exacerbations (19, 21, 22). Depuis octobre 2013 en Belgique, des Entretiens d'accompagnement de Nouvelle Médication (ENM) ont vu le jour pour les patients asthmatiques se présentant en officine ouverte au public avec une prescription pour un corticoïde inhalé. Il s'agit d'une prestation pharmaceutique rémunérée (mais gratuite pour le patient) qui aide à l'adhésion au traitement et qui se situe en aval du travail et de la compétence du médecin (pneumologue ou généraliste) dans une approche centrée sur le patient. Malgré les forces et les opportunités de ce projet, certaines faiblesses et menaces l'empêchent actuellement de s'épanouir pleinement (tableau 3) (23). En 2017, avec la mise en place des Entretiens de Bon Usage des Médicaments (BUM), le champ d'action du pharmacien d'officine s'élargira non seulement à la prise en charge des patients chroniques souffrant d'asthme ou de BPCO, mais aussi aux patients dont l'observance est sous-optimale (« BUM adhésion thérapeutique »). Il semble, par contre, primordial d'augmenter l'information quant à l'existence, les modalités pratiques et le contenu de ce(s) projet(s).

Forces	Faiblesses
▪ Utilité pour le patient : - Meilleure technique d'inhalation - Meilleure observance thérapeutique	▪ Information insuffisante du médecin généraliste ▪ Mission de base du pharmacien ▪ Manque de communication ▪ Honoraire trop élevé ▪ Hors des compétences du pharmacien ▪ Critères d'inclusion peu clairs et limités ▪ Pas de formation complémentaire nécessaire
Opportunités	**Menaces**
▪ Transmission du compte-rendu au médecin via Hector® ou MediBridge® ▪ Fin de l'obligation de rendez-vous pour l'ENM ▪ Clarification du diagnostic : - Mention du diagnostic sur la prescription - Dossier médical centralisé - ENM uniquement sur prescription ▪ Elargissement des critères d'inclusion ▪ Formation continue comme condition à l'ENM ▪ Favoriser la concertation médico-pharmaceutique	▪ Risque de donner un conseil en contradiction avec celui du médecin ▪ Besoin de temps, de personnel et de matériel ▪ Manque de motivation du patient et du pharmacien ▪ Risque de compromettre la relation entre le médecin et le pharmacien

TABLEAU 3. Matthé et al. : Points de vue des médecins généralistes et des pneumologues sur l'entretien d'accompagnement de nouvelle médication pour les patients asthmatiques : une enquête qualitative. Journal de Pharmacie de Belgique 2015 ; 4 ; 8-17

5.2.4. Formation des soignants

Il est essentiel que non seulement les patients, mais également les professionnels de la santé soient formés aux connaissances et aux techniques d'inhalation. Ils sont tous concernés (médecins, pharmaciens, infirmières et kinésithérapeutes) et ils doivent également être sensibilisés et/ou formés à prodiguer une meilleure éducation thérapeutique dans le domaine de l'asthme et de la BPCO. Une bonne collaboration avec le patient, des aptitudes à la communication et la prise de conscience des barrières susceptibles d'empêcher une bonne observance constituent des compétences indispensables pour être à même d'assurer une formation optimale (24).

D'autres professionnels peuvent également intervenir en fonction de la nature des compétences à développer par le patient : dispensateur de soins à domicile, tabacologue, médecin du travail, ergothérapeute…

5.2.5. Amélioration de la communication

La communication est indispensable pour assurer la continuité des soins. Cela s'applique aux relations entre soignants (pneumologues, médecins généralistes, médecins spécialistes, pharmaciens, infirmiers…), mais également avec le patient. Celui-ci doit être consulté/impliqué lors de chaque adaptation de son traitement (ex : ne pas changer de dispositif sans en avoir discuté auparavant avec lui). Il est important de mettre en place des initiatives (ou de les utiliser si elles existent déjà) permettant d'améliorer la communication et le transfert d'informations lors des étapes connues pour être « critiques », comme par exemple lors d'un changement de médecin/pharmacien ou lors des transitions entre différents milieux de soins (ex : entre le domicile et l'hôpital) (25). Des plateformes Web et/ou des applications permettant d'informer, d'éduquer, de monitorer et de communiquer pourraient avoir un effet positif sur l'observance thérapeutique des patients. La coopération entre le médecin généraliste et le pharmacien peut, elle aussi, avoir une influence positive sur le traitement des affections chroniques.

5.2.6. Evaluation régulière

Avec le temps, le degré d'observance diminue et le risque d'introduction par le patient de nouvelles erreurs dans l'utilisation des dispositifs augmente. Il est donc important de refaire régulièrement (et à chaque fois que l'occasion se présente) le point avec le patient sur son degré d'adhésion ainsi que sur sa technique d'inhalation (26).

Il y a encore un énorme potentiel d'amélioration pour favoriser l'observance des patients souffrant d'asthme ou de BPCO. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique devra immanquablement passer par une innovation sociétale, à savoir l'amélioration du système de soins (ex : campagnes de sensibilisation, mise en place de programmes d'éducation thérapeutique, élargissement de l'ENM, séances éducatives…) tout en renforçant la collaboration entre soignants.

6. Conclusion

Les médicaments inhalés sont un des éléments essentiels dans la prise en charge des patients souffrant d'asthme ou de BPCO. Cependant, un nombre important de patients n'atteignent pas un niveau suffisant de contrôle de leur maladie. Cela peut avoir plusieurs explications, dont une observance inadéquate et/ou une mauvaise utilisation des médications inhalées, un aspect souvent négligé lors de la prescription et pourtant essentiel pour assurer le succès du traitement. Outre les répercussions sur l'état de santé des patients, la mauvaise observance des traitements entraîne aussi des coûts évitables (directs et indirects) pour le système de soins. Celle-ci pourrait pourtant être facilement améliorée en appliquant d'emblée un algorithme strict concernant le choix du dispositif. La technique d'inhalation correcte doit ensuite être démontrée et apprise. La qualité de la formation est essentielle, tout comme les re-vérifications et réapprentissages réguliers.

Il apparaît également important de renforcer les connaissances/compétences/savoir-être des patients qui le souhaitent afin que ceux-ci deviennent « acteurs » de leur maladie.

De leur côté, les professionnels de la santé se doivent de transmettre leurs savoirs et leur savoir-faire aux patients pour les aider à améliorer l'observance de leurs traitements inhalés. Ils doivent également assurer la mise à jour de leurs connaissances/compétences.

A l'heure où les autorités veulent renforcer l'interdisciplinarité, il semble que la communication et le partage d'informations puissent encore être améliorés et encouragés entre les différents intervenants.

Favoriser et évaluer l'observance représente un ensemble de soins continus, interdépendants les uns des autres et dont le but ultime est l'adhésion du patient à son projet de soins.

Références :

1. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Compliance in health care. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press ; 1979
2. WHO. Adherence to long-term therapies : evidence for action ; 2003

3. Toy EL et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. Respir Med. 2011 Mar;105(3):435-41.
4. Observance thérapeutique et asthme. Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 3S58-3S66
5. Reach G. How to improve therapeutic observance. Rev Prat 2003 ; 53 ; 1109-12
6. Murphy KR, Bender BG. Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. J Asthma Allergy. 2009 Jul 30;2:63-72.
7. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. Thorax. 2008 Sep;63(9):831-8.
8. Lareau SC, Yawn BP. Improving adherence with inhaler therapy in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 Nov 24;5:401-6
9. Levy ML et al. : Inhaler technique : facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). NPJ Prim Care Resp Med 2016 ; 26 ; 16017
10. Vincken W et al. : The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy ; 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Prim Care Resp J 2010 ; 19(1) ; 10-20
11. Laube BL et al. : What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011 ; 37 ; 1308-1331
12. Molimard M et al. : Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling : real-life assessment of 2935 patients. Eur Respir J 2017 ; 15 ;49(2)
13. Dekhuijzen PNR et al. : The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy ; 1) The goals of asthma treatment : can they be achieved. Prim Care Resp J 2007 ; 16(6) ; 341-348
14. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986 Jan;24(1):67-74.
15. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse Med. 2001 June;30(21):1044-1048.
16. Nieuwlaat R et al. : Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; Issue 11. Art. No : CD000011
17. Brocklebank D et al. : Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. Health Technol Assess. 2001 ; 5 ; 1-149
18. Garcia-Aymerich J et al. Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission. Respir Med. 2007 Jul;101(7):1462-9.
19. Jarab AS et al. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. Int J Clin Pharm. 2012 Feb;34(1):53-62.
20. Garcia-Cardenas V et al. : Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes : a systematic review. Eur Respir J 2016 ; 47 ; 1134-43
21. Tommelein E et al. : Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. Br J Clin Pharmacol. 2014 May;77(5):756-66.
22. Khdour MR et al. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. Br J Clin Pharmacol. 2009 Oct;68(4):588-98.
23. Matthé et al. : Points de vue des médecins généralistes et des pneumologues sur l'entretien d'accompagnement de nouvelle médication pour les patients asthmatiques : une enquête qualitative. Journal de Pharmacie de Belgique 2015 ; 4 ; 8-17
24. Foster JM et al. General practitioner-delivered adherence counseling in asthma: feasibility and usefulness of skills, training and support tools. J Asthma. 2016;53(3):311-20.
25. Spinewine A et al. Continuité du traitement médicamenteux entre l'hôpital et le domicile. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé(KCE). 2010. KCE Reports 131B. D/2010/10.273/38
26. Guidelines GINA 2017

Astma

Asthme

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert

Prof. Guy Brusselle, UGent

Professor Dokter Guy Brusselle

Kliniekhoofd

Dienst Longziekten

Universitair Ziekenhuis Gent

en

Hoogleraar Longziekten

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Universiteit Gent

Juryvragen

Bij alle vragen en antwoorden in deze tekst geef ik de visie voor de behandeling van volwassen patiënten met astma (soms ook geldig voor adolescenten [> 12 jaar tot 18 jaar]). Als longarts met 25 jaar ervaring in het management van volwassenen met astma geef ik geen adviezen noch richtlijnen voor kinderen (< 12 jaar).

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

Werkzaamheid, veiligheid.

Van alle long-acting muscarinic antagonisten (LAMA's) is voornamelijk tiotropium grondig bestudeerd dmv RCTs bij volwassen patiënten met astma.

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

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

3.1) De werkzaamheid van tiotropium:

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

Tiotropium is aangewezen als add-on therapie bij volwassen patiënten met ernstig astma dat niet onder controle is ondanks een onderhoudsbehandeling met matige-tot-hoge doses inhalatiecorticosteroïden (ICS) en langwerkende beta2-agonisten (LABA). Het toevoegen van tiotropium aan ICS+LABA verbetert voornamelijk de longfunctie (o.a. trough FEV1), de symptomen en de astma controle (ACQ), doch heeft slechts geringe effecten op AQLQ en exacerbaties (ernstige exacerbaties behandeld met orale corticosteroiden [OCS] en/of exacerbaties die een hospitalisatie vereisen). De beste kandidaten voor add-on therapie met tiotropium bovenop ICS+LABA (dus triple inhalatietherapie: ICS+LABA+LAMA) zijn dus symptomatische astma patiënten met blijvende luchtwegobstructie en/of hyperinflatie bij longfunctie onderzoek.

3.2) De veiligheid van tiotropium:

De veiligheid van tiotropium is goed, zowel bij COPD als bij astma; de twee belangrijkste contra-indicaties voor LAMA's (inclusief tiotropium) zijn: 1) manifeste benigne prostaathypertrofie - wegens risico op acute urineretentie; en 2) glaucoom – wegens risico op acute opstoot van glaucoom.

4. Voor astma: Welke rol spelen de mab's (anti-IgE-monoklonale antilichamen; interleukine-5-neutraliserende antilichamen) bij de behandeling van astma?

Werkzaamheid, veiligheid, behandelingsduur.

Belangrijk: onderscheid tussen ERNSTIG astma en ONGECONTROLEERD astma (zie verder op pagina 4).

4.1) Anti-IgE monokonale antilichamen: omalizumab SC:

4.1.1/ *Werkzaamheid*:

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

4.1.2/ *Veiligheid*:

Gezien er een (zeldzaam; <0.2%) risico op anafylaxie is na SC toediening van omalizumab, dient de patiënt gedurende minstens 30 minuten na toediening gemonitord te worden.

4.1.3/ *Behandelingsduur*:

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

4.2) Anti-IL5 monoklonale antilichamen: mepolizumab SC:

4.2.1/ *Werkzaamheid*:

In twee grote, dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies (RCTs; DREAM en MENSA studies) is aangetoond dat mepolizumab significant het aantal exacerbaties doet afnemen bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma en herhaalde exacerbaties in het jaar voor deelname aan de studie (Ortega et al., 2014; Pavord et al., 2012). In de MENSA studie ging toediening van mepolizumab SC (100 mg om de 4 weken) tevens gepaard met een significante verbetering van de levenskwaliteit (SGRQ) en een verbetering van de longfunctie.

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

4.2.2/ *Veiligheid*:

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

4.2.3/ *Behandelingsduur*:

Uit persoonlijke ervaring en immunologische inzichten in de pathogenese van ernstig astma vermoed ik dat anti-IL5 monoklonale antilichamen geen disease-modifying effecten vertonen. Dit impliceert dat voor de meeste patiënten met ernstig eosinofiel astma een langdurige add-on behandeling met mepolizumab bovenop hoge doses ICS+LABA zal nodig zijn; en dat deze patiëntenpopulatie cumulatief zal toenemen.

4.3) ONGECONTROLEERD astma versus ERNSTIG astma:

ONGECONTROLEERD astma is frequent, en is meestal te wijten aan één of meerdere van volgende factoren:

1/ gebrekkige therapietrouw (compliance / adherence) t.o.v. de onderhoudsbehandeling met ICS (ICS met LABA);

2/ foute inhalatietechniek (incorrect gebruik van de inhalatoren);

3/ roken: actief en/of passief roken vermindert significant de werkzaamheid en doeltreffendheid van ICS bij patiënten met astma;

4/ persisterende blootstelling aan allergenen bij allergisch astma: zowel thuis (huisdieren zoals katten), als op het werk (beroepsastma zoals bakkersastma)

5/ beroepsastma: zowel occupational astma (astma dat veroorzaakt wordt door het werk), als work-aggravated astma (voorafbestaand astma dat verergert op het werk)

6/ negatieve invloed van co-morbiditeiten zoals chronische rhinosinusitis, neuspoliepen, gastro-oesofageale reflux, obesitas … (Chung et al., 2014)

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

First things First:

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

GEEN combinatie van monoklonale antilichamen:

Add-on therapie met een monokonaal antilichaam zoals omalizumab (bij ernstig allergisch astma) of mepolizumab (bij ernstig eosinofiel astma) is werkzaam en veilig, doch duur / zeer duur. Er is geen enkele studie die de combinatie van anti-IgE en anti-IL5 monoklonale antilichamen bij ernstig astma heeft bestudeerd. De werkzaamheid en de veiligheid van deze combinatie is dus niet gekend. Gebruik van andere monoklonale antilichamen was een exclusiecriterium bij alle

klinische studies van anti-IgE of anti-IL5 bij astma. Gelijktijdig gebruik van anti-IgE en anti-IL5 is dus tegenaangewezen, gezien enerzijds het totaal gebrek aan klinische evidentie en anderzijds de torenhoge kostprijs voor de maatschappij.

5. Voor Astma: Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van astma?

Werkzaamheid, veiligheid.

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

5.1) Werkzaamheid van azithromycine bij ernstig / ongecontroleerd astma:

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

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

5.2) Veiligheid van azithromycine bij astma:

Gezien het verhoogd risico op cardiale toxiciteit (hartritmestoornissen, torsades de pointes) van macroliden is het aangewezen om bij patiënten met een verlengd QT interval (genetisch / familiaal, of uitgelokt door andere medikaties / polyfarmacie) macroliden niet te gebruiken. Gastro-intestinale klachten kunnen optreden, doch verbeteren meestal bij toediening van lagere dosissen (bv. azithromycine 250 mg 1co 3x per week). Ototoxiciteit (doofheid) is een zeldzame bijwerking, die reversibel is bij tijdig stoppen van de behandeling met azithromycine.

Gezien chronisch gebruik van antibiotica resistentievorming van bacteriën uitlokt, en gezien astma een zeer prevalente aandoening is, is een restrictief gebruik van azithromycine bij patiënten met astma aangewezen. De indicatiestelling voor het gebruik van azithromycine bij patiënten met astma dient dan ook te gebeuren door de longarts, na grondige diagnostische en therapeutische oppuntstelling (zie pagina 4: ONGECONTROLEERD astma versus ERNSTIG astma; en First things First).

5.**Voor astma: Welke initiële chronische inhalatiebehandeling? Welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen? Moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet?**

Deze terechte vragen worden uitstekend beantwoord in de GINA richtlijnen.

5.1) **Voor astma: Welke initiële chronische inhalatiebehandeling?**

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

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

5.2)**Voor astma: Welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen?**

Zie GINA richtlijnen aub.

Zie tevens pagina 4: aanpak van ONGECONTROLEERD astma versus ERNSTIG astma; en First things First: therapiecompliance verbeteren en inhalatietechniek optimaliseren.

5.3)**Voor astma: Moet het gebruik van sommige geneesmiddelen zelfs worden stopgezet?**

Ja.

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

5.3.2/ Het chronisch gebruik van kortwerkende bronchodilatoren (**kortwerkende beta2-agonisten: SABA**) dient absoluut vermeden te worden. Dit geldt zowel voor de vernevelingstoestellen (aërosoltoestellen), als voor de puffers met SABA (salbutamol; Ventolin; Duovent; Combivent …). Deze snelwerkende rescue medikaties dienen door patiënten met astma uitsluitend in geval van nood (bij dyspneu) gebruikt te worden: hoe minder (frequent), hoe beter. Idealiter heeft een astma patiënt geen rescue medikatie nodig (hoogstens éénmaal per week). Uitzonderingen zijn het profylactisch gebruik van SABA voor het sporten; en het – kortstondig - gebruik van SABA ter behandeling van een acute astma aanval.

5.3.3/ Het gebruik van langwerkende bronchodilatoren (**langwerkende beta2-agonisten: LABA**) **als monotherapie (zonder ICS)** is bij patiënten met astma uit den boze. Chronisch gebruik van LABA monotherapie (salmeterol, formoterol; indacaterol, vilanterol, olodaterol) (zonder ICS) verhoogt significant het risico op ernstige astma aanvallen en astma dood. Daarom moet bij een astma patiënt een LABA steeds gecombineerd worden met een ICS in één en hetzelfde device (zoals in Inuvair, Relvar, Seretide en Symbicort).

Referenties

Bel , E.H., S.E. Wenzel , P.J. Thompson , C.M. Prazma , O.N. Keene , S.W. Yancey , H.G. Ortega , and I.D. Pavord 2014. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*. 371:1189-1197.

Brusselle, G.G., C. Vanderstichele, P. Jordens, R. Deman, H. Slabbynck, V. Ringoet, G. Verleden, I.K. Demedts, K. Verhamme, A. Delporte, B. Demeyere, G. Claeys, J. Boelens, E. Padalko, J. Verschakelen, G. Van Maele, E. Deschepper, and G.F. Joos. 2013. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 68.

Chung, K.F., S.E. Wenzel, J.L. Brozek, A. Bush, M. Castro, P.J. Sterk, I.M. Adcock, E.D. Bateman, E.H. Bel, E.R. Bleecker, L.-P. Boulet, C. Brightling, P. Chanez, S.-E. Dahlen, R. Djukanovic, U. Frey, M. Gaga, P. Gibson, Q. Hamid, N.N. Jajour, T. Mauad, R.L. Sorkness, and W.G. Teague. 2014. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 43:343-373.

Humbert, M., R. Beasley, J. Ayres, R. Slavin, J. Hebert, J. Bousquet, K. Beeh, S. Ramos, G. Canonica, S. Hedgecock, H. Fox, M. Blogg, and K. Surrey. 2005. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 60:309 - 316.

Ortega, H.G., M.C. Liu, I.D. Pavord, G.G. Brusselle, J.M. FitzGerald, A. Chetta, M. Humbert, L.E. Katz, O.N. Keene, S.W. Yancey, and P. Chanez. 2014. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*. 371:1198-1207.

Pavord, I.D., S. Korn, P. Howarth, E.R. Bleecker, R. Buhl, O.N. Keene, H. Ortega, and P. Chanez. 2012. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 380:651-659.

Reiter, J., N. Demirel, A. Mendy, J. Gasana, E.R. Vieira, A.A. Colin, A. Quizon, and E. Forno. 2013. Macrolides for the long-term management of asthma – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy*. 68:1040-1049.

BPCO : associations bronchodilatateurs inhalés

COPD: combinaties van inhalatie-bronchodilatoren

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Vincent Ninane, CHU Saint-Pierre

BPCO : Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus les monothérapies ?

Vincent Ninane, Chef de service, Service de Pneumologie, Hôpital Universitaire Saint-Pierre, Professeur en physiologie, Faculté de Médecine, Professeur en Pathologie Respiratoire, Faculté des Sciences de la Motricité, Université Libre de Bruxelles

Questions posées dans la BPCO :

Quelle est la place de l'association de bronchodilatateurs inhalés
- versus une monothérapie ?
- donnée de manière fixe ou non fixe ?
- dans une stratégie thérapeutique ?

Consensus conference
May 11 th 2017
Auditorium Lippens (Royal Library)
Brussels

1 Place de l'association de bronchodilatateurs inhalés versus une monothérapie

1.1 Introduction et remarques méthodologiques

Les recommandations GOLD (1) soulignent que les LABA (long acting β_2 agonists) et les LAMA (long acting muscarinic antagonists) chez le patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) doivent être préférés aux bronchodilatateurs à courte durée d'action à l'exception des patients qui souffrent d'une dyspnée occasionnelle (Evidence A). La BPCO n'est pas une maladie réversible et le contrôle total des symptômes et des exacerbations reste illusoire. Logiquement, le contrôle imparfait de la maladie a conduit à combiner les bronchodilatateurs à longue durée d'action de familles différentes (comme cela avait été fait préalablement pour les courtes durée d'action) et, à l'heure actuelle, quatre combinaisons fixes LABA/LAMA peuvent être prescrites dans la BPCO, à savoir :
-Glycopyrronium + Indacaterol - Ultibro®
-Umeclidinium + Vilanterol - Anoro®
-Tiotropium + Olodaterol - Spiolto®
-Aclidinium + Formoterol - Duaklir®

Même si ces combinaisons fixes sont supérieures aux monothérapies pour ce qui concerne l'amélioration de la fonction respiratoire, des discussions persistent quant à savoir si ce supplément de bronchodilatation se traduit par une amélioration d'outcomes cliniques comme une meilleure qualité de vie ou moins d'exacerbations.

Lorsqu'on s'intéresse dès lors à l'effet d'un traitement pharmacologique ou non pharmacologique dans une étude randomisée qui porte sur la BPCO, le but ne peut être le retour à la normale (comme cela peut être le cas dans l'asthme) mais à une certaine amélioration du volume expiré maximal en 1 sec (VEMS), des symptômes (la dyspnée évaluée par le Transitional Dyspnea Index-TDI), de la qualité de vie (évaluée par le St George Respiratory Questionnaire-SGRQ), une réduction des hospitalisations, des exacerbations ou de la mortalité. Pour évaluer ces résultats, il faut faire la distinction entre une différence statistiquement significative et cliniquement significative. Pour juger si cette dernière est présente, on utilise pour certains de ces résultats la différence minimale cliniquement importante (minimal clinically important difference-MCID). Elle est par exemple de 1 pour le TDI (2) mais l'étude de validation a comparé 3 bras dont l'un en monothérapie par tiotropium, l'autre en monothérapie par salmétérol et le troisième par placebo. On pourrait émettre l'hypothèse assez plausible que le MCID d'une association de bronchodilatateurs par rapport à une monothérapie est inférieur à cette différence de 1. Le même type d'analyse pourrait être fait pour le SGRQ. En l'absence de données MCID spécifiques de la comparaison double versus simple bronchodilatation, il faut dès lors probablement préférer les résultats de l'analyse du nombre de répondeurs (le pourcentage de la population dont le TDI change de "1") plutôt que la différence moyenne entre les deux populations.

Les études randomisées qui comparent les associations de bronchodilatateurs inhalés versus une monothérapie sont relativement récentes et le nombre de patients inclus reste limité et ceci a un impact sur le niveau de preuve. A titre d'exemple, la prévention des exacerbations sévères par les associations fixes LABA-LAMA par rapport aux LABA ou LAMA seuls n'est pas significative dans une méta-analyse récente (3) et l'explication avancée par les auteurs réside dans la taille insuffisante de l'échantillon global. Un résultat en terme de mortalité nécessite également des échantillons de population beaucoup plus large que ceux dont nous disposons actuellement.

1.2 Comparaison entre les recommandations des guidelines

Les guidelines proposent des recommandations différentes pour la prise en charge initiale et la progression thérapeutique dans le traitement des patients atteints de BPCO (1,4-6). L'impression, à première vue, pourrait être que le niveau de preuve dans la prise en charge de la BPCO est donc limité. Une autre explication, plus plausible, est que le niveau de preuves évolue très rapidement au cours des dernières années notamment en relation avec les publications récentes qui évaluent les associations de bronchodilatateurs inhalés. A ce titre, la comparaison de recommandations établies par des sociétés scientifiques en 2014 (4) ou 2015 (5) avec d'autres réalisées en 2017 (1) montre logiquement des différences importantes. Ceci est d'ailleurs illustré par les modifications majeures de recommandations GOLD entre 2016 et 2017 : les associations LABA-corticostéroïdes inhalés (CSI) disparaissent de la prise en charge initiale des groupes C et D et les associations de

bronchodilatateurs inhalés apparaissent dans la prise en charge initiale dans le groupe D (1) (Figure 1).

1.3 Les résultats des méta-analyses

En dehors de la méta-analyse de Farne et al (7) analysée dans le document de préparation du consensus, une méta-analyse network a également inclus les études randomisées qui comparent les associations LABA/LAMA avec un placebo et/ou une monothérapie (3). 23 études avec un total de 27.172 patients ont été incluses dans l'analyse. Les essais devaient avoir une durée minimale de 12 semaines. Les traitements inhalés utilisés dans les études étaient pour les LAMA, l'aclidinium, le glycopyrronium, l'umeclidinium ou le tiotropium et pour les LABA, le formoterol, l'indacaterol, l'olodaterol, le salmeterol ou le vilanterol soit l'ensemble des LABA ou LAMA disponibles en Belgique et les quatre associations fixes existantes. Les outcomes sélectionnés étaient les modifications par rapport à la ligne de base du VEMS de la vallée (trough FEV1), du TDI, les modifications par rapport à la ligne de base du SGRQ, la proportion de répondeurs en terme de TDI (amélioration d'une unité) ou de SGRQ (amélioration de quatre unités), les exacerbations, la mortalité, les évènements indésirables graves totaux, les événements indésirables graves cardiaques et les dropouts dus à un événement indésirable. Le VEMS moyen de départ était de 0.90 L à 1.5 L (de 37.2% à 57.4% de la valeur prédite). L'utilisation concomitante des CSI était permise dans 20 des 23 études. L'association LABA/LAMA conduisait à une amélioration plus importante de la fonction respiratoire, du SGRQ et du TDI que les monothérapies LABA ou LAMA. Même si la différence moyenne pour le SGRQ et le TDI n'atteignait pas le MCID, les combinaisons LABA/LAMA étaient associées à une proportion plus élevée de répondeurs en terme de SGRQ (OR 1.23 / 95% credible interval (CrI) 1.06-1.39 versus LABA et OR 1.24 / 95% CrI 1.11-1.36 versus LAMA) et en terme de TDI (OR 1.34 / 95% CrI 1.19-1.50 versus LABA et OR 1.31 / 95% CrI 1.18-1.46 versus LAMA). La combinaison était également associée à moins d'exacerbations modérées à sévères que la monothérapie LABA (HR 0.82 / 95% CrI 0.73-0.93) mais pas dans la comparaison avec la monothérapie LAMA (HR 0.92 / 95% CrI 0.84-1.00). Il n'y avait pas de différence entre les combinaisons et les monothérapies pour ce qui concerne les exacerbations sévères et les outcomes liés à la sécurité, y compris la mortalité. Enfin, l'analyse suggérait que l'échantillon était insuffisant pour évaluer l'effet sur les exacerbations sévères. Cette méta-analyse (3) concluait que la combinaison LABA/LAMA était la meilleure stratégie pour améliorer la fonction respiratoire, la qualité de vie, les scores de symptômes et diminuer les exacerbations modérées à sévères.

D'aucuns diront que l'augmentation du nombre de répondeurs en terme de TDI ou de SGRQ de l'association par rapport aux monothérapies est modeste. Il faut ici rester prudent. Par exemple, la comparaison du LAMA glycopyrronium par rapport au placebo (8) montre une différence de TDI moyen qui dépasse le MCID de 1 mais l'analyse des répondeurs ne montre par rapport au placebo qu'une augmentation (significative) de 13% (de 48.3% de répondeurs dans le groupe placebo à 61.3% dans le groupe monothérapie LAMA). Si l'on compare maintenant les répondeurs en terme de TDI de l'association LABA/LAMA indacaterol/glycopyrronium par rapport au LAMA tiotropium seul (9, supplementary material), la différence est significative et vaut 7 % (68.1% de répondeur pour le LABA/LAMA versus 59.2% pour le LAMA seul et…57.5% pour le placebo). Ainsi analysé et tenant compte de l'effet placebo, le bénéfice en terme de répondeurs cliniques de la double bronchodilatation par rapport à la mono-bronchodilatation paraît probablement moins insignifiant.

1.4 Conclusions

Dans les études, l'efficacité de l'association LABA/LAMA est supérieure à la monothérapie LABA ou LAMA sur la fonction respiratoire, la qualité de vie, les symptômes. Pour la diminution des exacerbations modérées à sévères, l'association ne fait probablement pas mieux que le LAMA seul (3,5).

Dans la vie quotidienne, lorsque le praticien s'adresse à son malade, il doit plutôt considérer les avantages et les inconvénients de l'association par rapport à la monothérapie en terme de « Effectiveness, Tolerability, Compliance and Cost-effectiveness ». L' « effectiveness » de l'association est meilleure, la « tolerability » pas inférieure, la « compliance » probalement aussi bonne. Reste comme discussion finale le « cost-effectiveness ». Au Royaume-Uni, le prix de

l'association Olodaterol/Tiotropium est à ce jour inférieur à celui du Tiotropium seul. Dans cette circonstance, prescrire l'association devient alors « cost saving ».

2 Association fixe ou association non fixe de bronchodilatateurs inhalés

2.1 Les preuves

Il n'y a pas de preuve qu'une combinaison LABA/LAMA soit supérieure à une autre. Il n'y a pas de preuve non plus que l'efficacité soit différente selon que le LABA et le LAMA de l'association soient administrés de manière fixe (un dispositif d'inhalation) ou non fixe (deux dispositifs d'inhalation identiques l'un pour le LABA et l'autre pour le LAMA qui sont les mêmes que ceux de l'association contenue dans le même dispositif ou bien deux dispositifs d'inhalation différents pour des LABA et LAMA qui diffèrent de ceux contenus dans une association fixe).

Il n'existe pas de preuve tangible, venant d'études randomisées, que l'association fixe soit associée à une meilleure adhérence que la non-fixe même si cela semble plausible.

Toutefois, le recours à deux dispositifs d'inhalation similaires pour inhaler deux bronchodilatateurs différents qui pourraient pourtant être pris en une seule fois, à l'économie d'un seul inhalateur, paraît absurde et pourrait avoir un impact négatif sur l'adhésion au traitement.

Enfin, la multiplication de dispositifs différents peut augmenter le nombre d'erreurs critiques et par là-même, l'incidence des exacerbations. A côté d'erreurs générales d'inhalation rencontrées avec tous les dispositifs, comme par exemple l'absence d'apnée en fin d'inspiration, il existe effectivement des erreurs spécifiques à chaque dispositif d'inhalation. Ces erreurs sont critiques lorsqu'elles conduisent à une diminution de la déposition pulmonaire du médicament avec des implications cliniques négatives potentielles. Une étude récente (10) montre que la proportion de patients qui requièrent une hospitalisation ou une consultation aux urgences dans les 3 mois qui précèdent pour une exacerbation sévère de BPCO est de 3.3% (95% CI 2.0–4.5) en l'absence d'erreur critique et de 6.9% (95% CI 5.3–8.5) en présence d'erreurs critiques (OR 1.86, 95% CI 1.14–3.04, $p<0.05$). Dans cette vision, la multiplication des dispositifs d'inhalation ne peut qu'augmenter la fréquence des erreurs critiques et donc des exacerbations.

2.2 Conclusions

Bien que les preuves soient très faibles, le bon sens est l'association fixe pour limiter le gaspillage des dispositifs, favoriser l'adhésion et diminuer le nombre d'erreurs critiques associées à un contrôle inférieur de la maladie.

3 Quelle place de l'association de bronchodilatateurs dans une stratégie thérapeutique ?

3.1 Stratégie thérapeutique

Comme déjà discuté, la seule raison de limitation de la prescription initiale d'une association est le peu connu rapport coût efficacité (l'efficience est meilleure que celle des monothérapies et la tolérance est identique). Elle doit néanmoins pouvoir être utilisée d'emblée comme premier traitement chez des patients BPCO très symptomatiques comme le suggèrent les recommandations GOLD (1) et dans certaines situations particulières (par exemple, patient BPCO avec une obstruction modérée à sévère candidat à une chirurgie prochaine thoracique).

En dehors de ces situations un algorithme de prescription progressive est acceptable (figure 2), incluant une monothérapie initiale avec une préférence pour un LAMA si le risque d'exacerbation est élevé, puis une association fixe si la symptomatologie reste importante ou le risque élevé. Dans la mesure où les études d'évaluation ont comparé association et traitement bronchodilatateurs « mono »

à une période minimale de trois mois, l'évaluation vers l'intérêt de l'association par rapport à la bronchodilatation simple peut se faire après trois mois de traitement.

Les CSI ont leur place en cas de coexistence d'asthme. Les études qui évaluent leur apport en cas de persistance d'exacerbations malgré la prescription d'association LABA/LAMA sont en cours mais cette indication des CSI « on top of LABA/LAMA » est acceptable actuellement.

3.2 Implications pour le remboursement

Favoriser une monothérapie initiale avec des implications d'économie budgétaire signifie de favoriser la prescription initiale des LAMA qui constituent un premier choix potentiel dans les groupes B, C et D (1 et figure 1). Pour ce faire, la limite constituée par le conditionnement au remboursement des LAMA doit disparaître. Elle conduit certainement à une prescription inadéquate des associations LBA/CSI dans tous les groupes GOLD et de la monothérapie LABA lorsque le risque d'exacerbation est élevé (groupes C et D).

Un conditionnement au remboursement pourrait être conservé pour les associations uniquement, sous condition d'une réponse insuffisante à la monothérapie après une période de 3 mois. Cette condition n'empêcherait pas de délivrer sans condition un LAMA ou de prescrire rapidement la double bronchodilatation dans les indications où elle est requise en urgence (voir plus haut) et ce, transitoirement, par la voie non fixe.

Références

1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -2017 Report. 2017.
2) Witek TJ, Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. The European respiratory journal 2003;21:267-72.
3) Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. Thorax. 2016 Jan;71(1):15-25.
4) The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.
5) Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. Chest 2015;147:894-942.
6) Snoeck-Stroband J, Schermer T, Van Schayck C, Muris J, Van der Molen T, In 't Veen J, et al. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). Huisarts Wet 2015;58:198-211.
7) Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2015:Cd008989.
8) D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respir Res. 2011 Dec 7;12:156.
9) Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Gallagher N, Green Y, Henley M et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013 Dec;42(6):1484-94.
10) Molimard M, Raherison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. Eur Respir J. 2017 Feb 15;49(2).

Figure 1. Traitement pharmacologique en fonction du grade GOLD
(Adapté de GOLD 2017 (6); CAT: COPD Assessment Test; mMRC; modified Medical Research Council ; CCQ: Clinical COPD Questionnaire; FEV_1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: Forced Vital Capacity; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β_2-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist

Figure 2. Proposition d'algorithme thérapeutique pharmacologique de la prise en charge de la BPCO lorsque la dyspnée n'est pas occasionelle (LABA : long acting β_2 agonists ; LAMA : long acting muscarinic antagonists; CSI : corticostéroïdes inhalés)

COPD: combinaties van bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden

BPCO : associations bronchodilatateur(s) et corticostéroïdes inhalés

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Wim Janssens, KUL

RIZIV consensusvergadering 2017:

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

COPD:

1. Welke rol spelen de combinaties van bronchodilatoren met een inhalatiecorticosteroïde in de behandeling van COPD?
2. Welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er worden gekozen bij COPD?
3. Welke rol speelt een langdurige behandeling met azithromycine bij de behandeling van COPD? Werkzaamheid en veiligheid.

Prof. Dr. Wim Janssens
Long en revalidatiearts

Adjunct kliniekhoofd UZ Leuven
Dienst Longziekten
Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg

Hoofd laboratorium Pneumologie
Departement Experimentele en klinische geneeskunde
Hoofddocent KULeuven

1. Welke rol spelen de combinaties van bronchodilatoren met een inhalatiecorticosteroïde in de behandeling van COPD?

1.1 Samenvatting van de wetenschappelijke literatuur op basis van het systematisch bibliografisch onderzoek.

Wanneer we de vraag naar rol van inhalatiesteroïden in COPD willen begrijpen, dan is het geraadzaam om te starten vanuit de beschikbare evidentie. Historisch, toen er nog geen langwerkende bronchodilatoren beschikbaar waren, zijn er verschillende studies uitgevoerd die inhalatiesteroïden vergelijken met placebo in de onderhoudsbehandeling van COPD. Deze studies toonden aan dat inhalatiesteroïden ten opzichte van placebo een significant effect hebben op longfunctie, zorgen voor een reductie van exacerbaties en bijdragen tot symptoomcontrole doch geen invloed hebben op de longfunctionele achteruitgang en mortaliteit[1;2]. Gezien de belangrijke evolutie in de therapeutische aanpak van COPD met de introductie van langwerkende bronchodilatoren, worden deze studies met ICS monotherapie vandaag niet meer besproken. Sinds de introductie van combinatiepreparaten bestaande uit langwerkende B2 mimetica met inhalatiesteroïden, was het wel een logische stap om deze combinatietherapie als onderhoudstherapie bij COPD te evalueren. De huidige vraagstelling peilt daarom naar de evidentie van deze LABA+ICS combinaties tegenover de monocomponenten LABA en ICS maar ook ten opzichte van LAMA en LAMA+LABA combinaties. Daarnaast kijken we naar de evidentie van triple inhalatietherapie (LABA+ICS+LAMA) versus de monocomponenten en duale combinaties (LABA+ICS, LABA+LAMA).

1.1.1 LABA+ICS versus ICS, LABA, LAMA monotherapie:

Op basis van de literatuurstudie vatten we de huidige evidentie samen in een eerste tabel (Tabel 1). Hierbij kijken we naar de bestudeerde eindpunten FEV1, levenskwaliteit, exacerbaties, hospitalisaties en mortaliteit waarbij we aangeven of er een significant effect wordt waargenomen samen met een inschatting van de betrouwbaarheid van de bevindingen (Grade score).

LABA+ ICS versus	FEV1		Quality of life		Exacerbations		Hospitalisation		Mortality	
ICS Nanini 2013 (n=12) Rodrigo 2016 (n=6)	SS (Δ 100 ml)	moderate	??	??	SS	moderate	NS	moderate	NS	moderate
LAMA Welsh 2013 (n=2)(+1)	NS	moderate	SS	low	NS	moderate	SS (LAMA superior)	low	SS	moderate
LABA Nanini 2012 (n=13)(+6)	SS (<100 ml)	low	SS	very low	SS	very low	NS	low	NS	very low

Tabel 1: Meta-analysis: Nannini et al[3;4], Rodrigo et al[5]. Welsh et al.[6] SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

Uit deze analyse mag men stellen dat voor de eindpunten FEV1, levenskwaliteit en exacerbaties de combinatie van ICS + LABA ten minste even effectief of zelfs superieur moet worden ingeschat ten opzichte van de monocomponenten. Voor de hardere klinische eindpunten zoals hospitalisatie en mortaliteit worden er evenwel geen overtuigende verschillen waargenomen.
Een specifieke vermelding verdient de meer recente SUMMIT trial welke ICS+LABA (vilanterol + fluticasone fuoraat) vergelijkt met placebo en zijn monocomponenten in een populatie van 16584 symptomatische COPD patiënten met cardiovasculair risico of lijden. **Het primaire eindpunt mortaliteit was andermaal negatief en maakt duidelijk dat er geen evidentie is voor ICS+LABA in de reductie van mortaliteit[7].** Secundaire eindpunten bevestigen de bevindingen van de TORCH studie[8]

met name dat ICS+LABA de exacerbatie frequentie reduceert tegenover placebo. De statistisch significante verschillen ten opzichte van de monocomponenten zijn vermoedelijk niet klinisch relevant.

WJ: Het is op basis van deze data dat de behandeling ICS+LABA een belangrijke plaats heeft gekregen in de vroegtijdige medicamenteuze aanpak van COPD. Mede door de potentiële bijwerkingen (pneumonie), de opkomende evidentie rond LABA/LAMA en de bevinding dat effecten vooral gedreven worden door een subgroep met eosinofilie, komt deze centrale positie nu meer ter discussie.

1.1.2 LABA+ICS versus LAMA+LABA

Op basis van de literatuurstudie vatten we de huidige evidentie samen in een tweede tabel (Tabel 2). Hier beschikken we nog niet over een meta-analyse maar leggen de verschillende recente studies naast elkaar. In al deze studies worden de nieuwe LABA-LAMA combinaties vergeleken met de standaard ICS+LABA therapie (Salmeterol+Fluticasone BID).

LABA + ICS (SM/FLU) versus	FEV1		Quality of life		Exacerbations		Hospitalisation		Mortality	
LABA + LAMA (UME/VI) Donohue 2015 Singh 2015	SS (<100 ml) LAMA+LABA superior	moderate	NS	moderate	NS	moderate	??	??	??	??
LABA + LAMA (ACL/FOR) Vogelmeier 2016	NS	moderate	NS	moderate	NS	moderate	??	??	??	??
LABA + LAMA (IND/GLY) Vogelmeier 2013 Zhong 2015 Wedzicha 2016	SS (<100 ml) LAMA+LABA superior	moderate	NS/SS LABA+LAMA superior	moderate	NS/SS LABA+LAMA superior	moderate	??	??	??	??

Tabel 2: RCT: Donohue et al[9]. Singh et al[10]. Vogelmeier et al[11;12]. Zhong et al[13]. Wedzicha et al[14]. SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

We kijken andermaal naar de eindpunten FEV1, levenskwaliteit, exacerbaties waarbij we aangeven of er een significant effect wordt waargenomen en geven een inschatting van de betrouwbaarheid van de bevindingen (Grade score). Voor hospitalisaties en mortaliteit zijn er geen of onvoldoende gegevens beschikbaar. **Uit deze analyse blijkt dat LABA + LAMA combinaties een significante meerwaarde hebben ten opzichte van LABA+ICS op FEV1 die zich evenwel niet altijd vertaalt in een significante verbetering van levenskwaliteit of symptoomscores. Anderzijds is het wel duidelijk dat de enige studie met exacerbatie als primair eindpunt (FLAME)[14] een significante reductie van exacerbaties rapporteert voor de LABA+LAMA (Indacterol+glycopyronium) combinatie.** Deze laatste is ook de enige studie die een verbetering van levenskwaliteit rapporteert.

WJ: Deze studies suggereren een meerwaarde voor LABA+LAMA combinaties ten opzichte van LABA+ ICS en zijn naar ons aanvoelen één van de redenen waarom duale bronchodilatatie (LABA +LAMA) heden als hoeksteen van de inhalatietherapie bij COPD wordt gepositioneerd (naast zijn meerwaarde ten opzichte van zijn monocomponenten).

1.1.3. LABA+ICS+LAMA versus LABA+ICS, LAMA or LABA+LAMA

Op basis van de literatuurstudie vatten we de huidige evidentie samen in een derde tabel (Tabel 3). We kijken andermaal naar de eindpunten FEV1, levenskwaliteit, exacerbaties, hospitalisaties en mortaliteit waarbij we aangeven of er een significant effect wordt waargenomen en geven een inschatting van de betrouwbaarheid van de bevindingen (Grade score).

LABA+ICS+LAMA versus	FEV1		Quality of life		Exacerbations		Hospitalisation		Mortality	
LAMA Rojas 2016 (n=6) (+1)	SS (<100 ml)	low	SS	moderate	SS	high	SS	moderate	NS	low
LABA+ICS (no meta-analysis) (6 studies)	SS (>100 ml)	low	NS/SS	very low	NS/SS	very low	??	??	??	??
LABA+LAMA	??	??	??	??	??	??	??	??	??	??

Tabel 3: meta-analyse: Rojas-Reyes et al.[15] SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

Voor de vergelijking van triple inhalatie therapie versus LAMA monotherapie is er significante meerwaarde in het voordeel van triple therapie op alle eindpunten behalve voor mortaliteit. Voor de vergelijking met LABA+ICS zien we enkel een significante en klinisch belangrijke meerwaarde op FEV1 die zich wel niet altijd vertaalt in een significante verbetering van levenskwaliteit of reductie van exacerbatiefrequentie. **Voor de laatste vergelijking is het wel zo dat maar 1 studie (TRILOGY)[16] een voldoende lange follow-up heeft van 1 jaar en wel een significant effect op exacerbaties en levenskwaliteit rapporteert.** Voor een directe vergelijking met LABA+LABA zijn er nog geen studies beschikbaar.
Een specifieke vermelding verdient de UPLIFT studie die niet in de huidige analyses wordt weergegeven omwille van zijn complexere design[17]. In UPLIFT werden 5933 patiënten gerandomiseerd naar placebo of LAMA bovenop de bestaande inhalatietherapie voor een opvolging van 4 jaar. Een deel van de patiënten stond reeds op ICS of LABA monotherapie, een andere groep nam nog geen inhalatietherapie, de meerderheid van de patiënten (65%) stond evenwel op ICS+LABA in onderhoud en werd dus op triple inhalatie versus LABA+ICS gerandomiseerd. Post-hoc analyses toonde aan dat superioriteit van LAMA ten opzichte van placebo voor FEV1, levenskwaliteit en exacerbatiefrequentie onafhankelijk was van baseline therapie en dus ook geldt voor de grote groep patiënten on ICS+LABA.

WJ: Het is duidelijk dat triple therapie ten opzichte van zijn historische comparators (LAMA of LABA+ICS) een duidelijke meerwaarde heeft voor de meeste eindpunten. Dit verantwoordt ook het veelvuldig gebruik in de klinische praktijk. De belangrijkste vergelijking voor de huidige praktijk, een eventuele meerwaarde van triple inhalatie therapie versus de nieuwere LABA+LAMA combinaties, is op dit ogenblik nog niet beschikbaar. Hierbij moeten we wachten op de resultaten van de IMPACT studie die 10000 COPD GOLD D patiënten randomiseert naar ICS+LABA+ LAMA versus LAMA+LABA versus LABA+ICS met 1 jaar follow-up. Primair eindpunt zijn exacerbaties[18].

1.2 Kritische bemerkingen

Bij de interpretatie van het huidige synthese rapport (gebaseerd op talrijke interventiestudies, meta-analyses en met de score naar kwaliteit) kan me snel de indruk krijgen dat de huidige evidentie rond inhalatietherapie beperkt is en van slechts matige kwaliteit. De opmerkingen die in de literatuurstudie worden weergegeven omtrent de studiepopulatie selectie en de verschillende eindpunten zijn zeker juist. Zeker wanneer we met meta-analyses willen komen tot standaard aanbevelingen voor de gehele groep van COPD patiënten, dan is de heterogeniteit tussen de verschillende studies een belangrijk nadeel. Anderzijds reflecteert de heterogeniteit van de studieopzet dikwijls ook de intrinsieke heterogeniteit van de COPD populatie waarbij fenotypering en specifiek gerichte therapie meer belangrijk wordt. Dit blijft een spanningsveld.

De afwezigheid van directe vergelijkingen tussen verschillende moleculen van een zelfde klasse zijn een andere belangrijke tekortkoming. Bovendien wordt alle inhalatietherapie via een specifiek device toegediend. Het device op zich speelt een rol in de longdepositie en de keuze van het juiste device voor de juiste patiënt is soms belangrijker dan de klasse van het geneesmiddel. Met deze tekortkomingen houden algemene aanbevelingen gericht op de klasse van medicaties weinig rekening.

Als we de rol van ICS in COPD die zich vooral toespitst op de reductie van exacerbaties, kritisch willen evalueren, dan zijn er duidelijk beperkingen rond het eindpunt zelf. Exacerbaties zijn een belangrijk event voor COPD patiënten maar zijn moeilijk af te lijnen als clinicus. Er is geen marker, bloed- of longfunctietest beschikbaar, verwarring met pneumonie is legio, infectieus bacterieel onderscheiden van infectieus viraal of niet-infectieus is dikwijls onmogelijk. De ernst inschatten op basis van de door een arts ingestelde behandeling onderschat de rol van heel wat factoren, net zozeer als de beslissing voor hospitalisatie meer bepaald kan worden door de aanwezige mantelzorg dan door de ernst van het event. Even belangrijk is de methodologie waarmee men naar exacerbaties kijkt. Aantal exacerbaties per patiënt jaar, aantal personen met minimaal 1 exacerbatie, tijd tot de eerste exacerbatie zijn verschillende statistische analyses die ook verschillende uitkomsten kunnen bieden. Bovendien is de kans op een event en het aantal events cruciaal voor het resultaat van de interventie zodat een voldoende lange studieopzet en een populatie met hoog risico op events een meerwaarde zijn.

Andere eindpunten zoals levenskwaliteit en FEV1 worstelen dan weer met het verschil tussen statisch significant en klinisch relevant. Het minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID) is voor sommige van deze eindpunten wel gedefinieerd maar is per definitie een maat voor een groepseffect. In de originele studies wordt dit klinisch belangrijk verschil dikwijls gebruikt om een individuele patiënt respons af te lijnen (aantal responders) doch deze aanpak kan op zich ook bekritiseerd worden. Je kan als individuele patiënt bijvoorbeeld een longfunctie toename van maar 90 ml kennen (< 100 ml MCID) en toch klinisch belangrijk verbeteren en omgekeerd. Harde eindpunten zoals hospitalisaties en mortaliteit waar deze opmerkingen minder spelen zijn dan net eindpunten waarop inhalatietherapie en ICS niet inspelen.

Het huidige synthese rapport kijkt naar een aantal belangrijke klinische eindpunten die standaard worden geëvalueerd en ook cruciaal zijn voor het verkrijgen van goedkeuring voor gebruik en terugbetaling. Het zijn evenwel niet de enige eindpunten. Hyperinflatie, inspiratoire capaciteit, longfunctie verlies (decline), inspanningstolerantie en fysieke activiteit zijn andere eindpunten die hier niet werden bekeken maar ook voor de patiënt waardevol kunnen zijn.

Een laatste opmerking betreft de opvallende afwezigheid van fase IV studies en 'real life' studies waarbij de therapie in de reële klinische situatie wordt geëvalueerd. Dit impliceert populaties met comorbiditeit, overlap beelden met astma en andere longaandoeningen die normaal worden uitgesloten bij gerandomiseerde studies bij COPD, hogere leeftijdsgroepen en vooral mindere therapietrouw. Het blijft dus onduidelijk in welke mate een waar effect zich vertaalt in een effectieve verbetering bij gebruik in de klinische praktijk (efficacy versus effectiveness).

Als we al deze tekortkomingen samenbrengen, dan kan men niet anders dan de huidige evidentie omtrent inhalatietherapie met de nodig omzichtigheid te benaderen. Alle aanbevelingen moeten dan ook in dit perspectief worden beschouwd. Deze aanbevelingen of richtlijnen bieden wel een houvast om therapeutische beslissingen te sturen, maar moeten ook wetenschappelijk onderbouwde individuele afwijkingen kunnen toelaten. Dit is net wat goede klinische geneeskunde tracht te doen.

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

2.1. Aanbevelingen volgens internationale richtlijnen

In het synthese rapport worden verschillende richtlijnen of aanbevelingen aangehaald. Bij specialisten is de meest gebruikte (en dus ook meest gecontesteerde richtlijn) de internationale GOLD aanbeveling. Deze is door specialisten opgesteld met als doelgroep de huisarts en specialist. De richtlijnen van het Nederlandse huisartsgenootschap werd door een multidisciplinair team ontwikkeld en is specifiek gericht naar de huisarts. Naar mijn aanvoelen wordt deze laatste meer gebruikt door de huisarts in België dan de GOLD richtlijnen. De AECOPD 2015 en de VA/DoD 2014 richtlijnen zijn minder populair en worden zo goed als niet gebruikt in België.

Als we kijken naar de kwaliteit van de ontwikkeling via de Agree II score, dan scoort de GOLD aanpak duidelijk beter dan de NHG aanpak: 86% versus 61% voor 'rigour of development'. Bovendien biedt de GOLD aanpak het fundamentele voordeel dat er jaarlijks een revisie wordt voorzien met inclusie van de meest recente studies. De NHG 2015 aanbeveling loopt hier duidelijk achter en mist bijvoorbeeld de belangrijke evidentie rond LAMA/LABA combinaties in vergelijking met monotherapie en LABA+ICS. We stellen daarom voor onze aanbeveling te baseren op de huidige GOLD strategie.

Een belangrijk probleem bij de GOLD strategie is dat ze niet door iedereen wordt gevolgd en zeker in de huisartsen praktijk in België weinig wordt toegepast. Sinds 2011 werd er door GOLD overgeschakeld van een stadiering die louter gericht was op de graad van luchtwegobstructie (FEV1 – oude GOLD stadia) naar een stadiering die naast longfunctie, ook voorgeschiedenis van exacerbaties en symptomen in overweging neemt (ABCD classificatie). De gedachte hierachter is dat inhalatietherapie naast zijn effect op de longfunctie vooral symptomen bestrijdt en anderzijds het risico op exacerbaties reduceert. De belangrijkste determinanten voor risico op exacerbaties zijn ernst van luchtwegobstructie en een voorgeschiedenis van exacerbaties. Deze strategie met indeling in 4 kwadranten voor 3 parameters werd door velen als nodeloos complex ervaren en daarom niet echt gevolgd. Sinds november 2016 is er daarom een belangrijke vereenvoudiging doorgevoerd (Figuur 1)[19].

Figuur 1: ©Global initiative for Obstructive Lung Diseases

Longfunctie vormt nog steeds de basis voor de diagnose van COPD. Een irreversibele post-bronchodilator FEV1/FVC ratio < 0.7 vormt de basis voor de diagnose. De ernst van obstructie (FEV1 – oude GOLD stadia) bepaalt de prognose maar speelt niet langer een rol in de toekenning van inhalatietherapie. Deze berust op de aan- of afwezigheid van symptomen en aan- of afwezigheid van recente exacerbaties. Het gevolg is een éénvoudige indeling in 4 kwadranten met progressieve therapie escalatie. Het grote voordeel is de eenvoud die vermoedelijk meer gevolgd zal worden in de klinische praktijk. Een niet te miskennen nadeel is de moeilijkheid om de evidentie van wetenschappelijk studies in wel afgelijnde groepen op basis van strikte longfunctionele criteria, te extrapoleren naar deze kwadranten. In de filosofie van GOLD, eerst een diagnose op basis van longfunctie, en dan therapie op basis van inschatting van klachten en exacerbatierisico, stellen we de volgende strategie voor van therapie escalatie die in grote lijnen de voorkeurstrategie van de GOLD 2017 richtlijn volgt.

Stap 1: zo symptomen start met LAMA of LABA, zo exacerbaties start met LAMA
Stap 2: zo onvoldoende symptoomcontrole of recidief exacerbaties onder monotherapie:
Start LABA + LAMA
Stap 3: zo persisterende exacerbaties ondanks LABA + LAMA:
start ICS of triple therapie[*a]
Stap 4: zo blijvende klachten en exacerbaties: herevaluatie
Overweeg azithromycine[*b]
Overweeg roflumilast[*c]
Overweeg steroid withdrawel[*d]

Figuur 2: Pragmatische aanpak van GOLD 2017 strategie[20]

2.2. De rol van ICS + LABA als initiële behandeling[*a]

Wanneer we een correcte diagnose stellen van COPD dan is het opstarten van ICS+LABA combinatie als initiële behandeling niet meer aangewezen volgens de huidige GOLD strategie. De voorkeur gaat duidelijk naar bronchodilatatie. De rol van ICS bovenop LABA + LAMA is heden nog onduidelijk maar de eerste studies zijn onderweg die deze combinaties ten opzichte van elkaar vergelijken (IMPACT GSK 2017-2018)[18]. Uit post-hoc analyses blijkt wel dat de meerwaarde van ICS op de reductie van exacerbaties (en mogelijks ook symptoom controle en longfunctie) zich vooral bevindt in de groep van COPD patiënten met bloedeosinofilie[21]. Zo dit prospectief kan worden bevestigd, zou bloed eosinofilie gebruikt kunnen worden voor de beslissing om patiënten al dan niet met ICS te behandelen. Voorlopig zijn er onvoldoende argumenten om deze strategie in de praktijk aan te bevelen.

De realiteit leert wel dat triple therapie (ICS+LABA+LAMA) de meest voorgeschreven therapie blijft bij patiënten met COPD in België. De redenen voor deze 'inevitable drift to triple therapy' zijn

complex[22]. We weerhouden 3 grote redenen. **(1)** De ziekte is evolutief wat een therapie escalatie impliceert. Bovendien is ICS+LABA een effectieve behandeling voor COPD waarbij het toevoegen van een LAMA opnieuw een bewezen effectieve stap is. **(2)** De initiële twijfel omtrent de diagnose van COPD en de twijfel met astma en overlap is een realiteit die niet enkel met spirometrie kan worden opgelost. Meer spirometrie in de initiële diagnose is zeker aan te bevelen doch zal astma niet uitsluiten bij een obstructieve longfunctie. Bij twijfel wordt daarom terecht gekozen voor een therapiecombinatie (ICS+LABA) die beide aandoeningen adequaat behandeld. Enkel het scherper stellen van de differentiële diagnose – door andere testen en criteria – kan hier de behandeling optimaliseren. **(3)** Een derde reden is de specifieke situatie in België waarbij terugbetaling van LAMA gekoppeld is aan een a priori controle voor terugbetaling. Dit maakt dat heel wat artsen kiezen voor de makkelijke aanpak, een ICS+LABA zonder attest gezien even effectief. Bovendien zijn er ook heel wat COPD patiënten met FEV1 > 80% die wel symptomen en exacerbaties kunnen hebben. Deze moeten volgens GOLD 2017 best een LAMA krijgen maar vallen buiten de Belgische criteria van terugbetaling en krijgen dus een ICS+LABA. **Men moet zich afvragen of deze specifieke terugbetalingsvoorwaarden voor een LAMA en LABA+LAMA, welke vandaag toch de basis behandeling van COPD vormen, nog langer opportuun zijn.**

2.3 De rol van Azitromycine[*b]

Dit wordt in meer detail behandeld in vraag 1.3

2.4 De rol van Roflumilast[*c]

In de internationale richtlijnen wordt roflumilast (orale therapie) aangeraden bij COPD patiënten GOLD D met een FEV1 < 50% en chronische bronchitis. In België wordt roflumilast (nog) niet terugbetaald en kan dus niet worden voorgeschreven. Te vermelden is wel de recente REACT trial die aantoont dat bij COPD GOLD D met FEV1 <50% en chronische bronchitis, roflumilast bovenop standaard inhalatietherapie het aantal exacerbaties en hospitalisaties reduceert[23]. Mijn inziens toont deze studie aan dat éénmaal maximale inhalatietherapie (LABA+LAMA of LABA+LAMA+ICS) is ingezet, andere therapeutische mogelijkheden een plaats kunnen hebben voor specifieke fenotypes. Dit is vermoedelijk ook de toekomst voor alle andere nieuwe medicamenteuze therapieën in COPD.

2.5 De rol van steroïd withdrawel[*d]

Het concept om inhalatiecorticosteroïden te stoppen in de behandeling van COPD krijgt meer en meer bijval. Zeker in België waar we koploper zijn in het gebruik van ICS. De idee om een therapie te stoppen die nodeloos is gestart, is waardevol zeker als deze therapie ook bijwerkingen kent (risico op pneumonie, skin bruising, orale candidiase). De moeilijkheid blijft de inschatting voor wie ICS wel of niet noodzakelijk zijn. Men kan stellen dat voor patiënten met een duidelijk diagnose van COPD, zonder astma component en geen repetitieve exacerbaties, een ICS taper met volledige stop aan te raden is. In patiënten met herhaalde exacerbaties en/of pneumonie onder ICS is het minder éénduidig maar kan de arts per patiënt overwegen om een dosis reductie uit te voeren en ICS zelfs volledig te stoppen[24]. Bloed eosinofilie, residuele longfunctie, aanwezigheid van bacteriële infecties of bronchiectasiën kunnen de beslissing helpen sturen.

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

3.1.Wetenschappelijke evidentie

Een langdurige behandeling met macroliden in de behandeling van COPD richt zich vooral op de preventie van exacerbaties door zijn anti-inflammatoire en antibacteriële werking. De literatuur studie beschrijft een recente meta-analyse welke 4 studies groepeert die azithromycine vergeleken met placebo en 4 studies groepeert welke erythromycine vergeleken met placebo. De resultaten evenals een inschatting van de betrouwbaarheid (Grade score) worden weergegeven in tabel 4.

Chronic use of macrolides	Number of patients with minimal 1 exacerbation		Rate of exacerbations per patient year	
Azithromycine versus placebo Ni et al. 2016 (1209 patients) (meta-analysis: n=4)	SS (RR: 0,82)	low	SS (RR: 0,59)	low
Erythromycine versus placebo Ni et al. 2016 (254 patients) (meta-analysis: n=3)	SS (RR: 0,49)	low	SS (RR: 0,53)	low

Tabel 4: Meta-analyse: Ni et al[25]. SS: statistical significant, NS: non-significant. RR: rate ratio. Grade score: very low, low, moderate, high

Uit deze analyse blijkt een duidelijk significant effect van macroliden op de reductie van exacerbaties. Dit effect vertaalt zich wel niet in een reductie van hospitalisaties of mortaliteit. De meta-analyse toont ook een significant toename van bijwerkingen in de interventiearm. Meest voorkomende bijwerking is gastro-intestinale intolerantie en licht gehoorverlies. Te vermelden is dat de meta-analyse duidelijk gedomineerd wordt door de studie van Albert et al. in 1142 patiënten[26]. In deze studie was er ook een statistisch significant effect op levenskwaliteit (SGRQ) welke het minimaal klinisch belangrijk verschil echter niet bereikt. Bovendien toonde een vooraf bepaalde sub-analyse n deze studie aan dat het gunstig effect van azitromycine op exacerbaties enkel speelt in patiënten die gestopt waren met roken.

WJ: Hoewel het effect van macroliden op exacerbaties als low en moderate gescoord worden naar betrouwbaarheid, moet de klinische waarde toch hoger worden ingeschat. Vooreerst is er een significant effect ongeacht hoe de analyse voor exacerbaties wordt uitgevoerd. Bovendien is de grote van het effect consistent over de studies en ook klinisch relevant. Meest belangrijk is dat het effect van macroliden gezien wordt bovenop standaard inhalatietherapie met een meerderheid van patiënten (2/3) op triple inhalatietherapie.

3.2.Veiligheid

Ondanks de duidelijke evidentie voor een significant en klinisch relevant effect van macroliden op de reductie van exacerbaties, is er heel wat ongerustheid voor een brede aanbeveling. Dit komt vooral omwille van de bezorgdheid rond veiligheid bij chronisch gebruik. Ontwikkeling van bacteriële resistentie en cardiotoxiciteit zijn de grootste zorgen. Bacteriële resistentie neemt toe in surveillance culturen van patiënten die macroliden nemen maar het is onduidelijk of dit klinisch relevant is voor de patiënt zelf. De bezorgdheid rond populatieresistentie tegen macroliden bij een veralgemeend chronisch gebruik in de COPD populatie is een meer theoretisch concept dat moeilijk hard te maken is. Door een potentiële verlenging van de QTc tijd is er een verhoogd risico op maligne

hartritmestoornissen. Opnieuw zijn er hierover tegenstrijdige gegevens beschikbaar in de literatuur. De zeer lage toename van long QT en ritmestoornissen tgv van macroliden in de algemene populatie kan mogelijks sterk toenemen in een patiënten groep die een hoog risico heeft op cardiovasculair lijden.

3.3 Aanbevelingen

Gezien de onzekerheid over zijn absolute veiligheid, is de meest verstandige houding om het gebruik van azitromycine te limiteren tot een beperkte groep van patiënten die er het meest baat bij hebben en waarbij het risico op neveneffecten minder hoog wordt ingeschat. De huidige GOLD 2017 richtlijnen stellen dat azithromycine kan overwogen worden in patiënten met GOLD D onder triple inhalatie therapie. COPD patiënten met duidelijke bronchiectasiën op CT en herhaalde exacerbaties zijn een andere target groep. Een belangrijke extra voorwaarde is dat deze patiënten niet meer roken en dat ze een EKG controle hebben waarbij een long QT wordt uitgesloten. Hoe en hoelang de behandeling dan moet worden voorgeschreven is op dit ogenblik onduidelijk. Dagdagelijkse inname, 2 tot 3-wekelijkse inname, gedurende 3 maand tot een jaar en meer, zijn mogelijke opties en moeten verder onderzocht worden.

Reference List

1. Pauwels, R. A., C. G. Lofdahl, L. A. Laitinen, J. P. Schouten, D. S. Postma, N. B. Pride, and S. V. Ohlsson. 1999. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N.Engl.J.Med.* 340:1948-1953.
2. Burge, P. S., P. M. Calverley, P. W. Jones, S. Spencer, J. A. Anderson, and T. K. Maslen. 2000. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. *BMJ* 320:1297-1303.
3. Nannini, L. J., P. Poole, S. J. Milan, and A. Kesterton. 2013. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for COPD. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*CD006826.
4. Nannini, L. J., T. J. Lasserson, and P. Poole. 2012. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for COPD. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*CD006829.
5. Rodrigo, G. J. and H. Neffen. 2017. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 42:1-6.
6. Welsh, E. J., C. J. Cates, and P. Poole. 2013. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for COPD. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*CD007891.
7. Vestbo, J., J. A. Anderson, R. D. Brook, P. M. Calverley, B. R. Celli, C. Crim, F. Martinez, J. Yates, and D. E. Newby. 2016. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in COPD with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 387:1817-1826.
8. Calverley, P., R. Pauwels, J. Vestbo, P. Jones, N. Pride, A. Gulsvik, J. Anderson, and C. Maden. 2003. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:449-456.
9. Donohue, J. F., S. Worsley, C. Q. Zhu, L. Hardaker, and A. Church. 2015. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir.Med.* 109:870-881.

10. Singh, D., S. Worsley, C. Q. Zhu, L. Hardaker, and A. Church. 2015. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC.Pulm.Med.* 15:91.
11. Vogelmeier, C., P. L. Paggiaro, J. Dorca, P. Sliwinski, M. Mallet, A. M. Kirsten, J. Beier, B. Seoane, R. M. Segarra, and A. Leselbaum. 2016. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur.Respir.J.* 48:1030-1039.
12. Vogelmeier, C. F., E. D. Bateman, J. Pallante, V. K. Alagappan, P. D'Andrea, H. Chen, and D. Banerji. 2013. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with COPD (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir.Med.* 1:51-60.
13. Zhong, N., C. Wang, X. Zhou, N. Zhang, M. Humphries, L. Wang, C. Thach, F. Patalano, and D. Banerji. 2015. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.* 10:1015-1026.
14. Wedzicha, J. A., D. Banerji, K. R. Chapman, J. Vestbo, N. Roche, R. T. Ayers, C. Thach, R. Fogel, F. Patalano, and C. F. Vogelmeier. 2016. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N.Engl.J.Med.* 374:2222-2234.
15. Rojas-Reyes, M. X., O. M. Garcia Morales, R. J. Dennis, and C. Karner. 2016. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for COPD. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*CD008532.
16. Singh, D., A. Papi, M. Corradi, I. Pavlisova, I. Montagna, C. Francisco, G. Cohuet, S. Vezzoli, M. Scuri, and J. Vestbo. 2016. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for COPD (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 388:963-973.
17. Tashkin, D. P., B. Celli, S. Senn, D. Burkhart, S. Kesten, S. Menjoge, and M. Decramer. 2008. A 4-year trial of tiotropium in COPD. *N.Engl.J.Med.* 359:1543-1554.
18. Pascoe, S. J., D. A. Lipson, N. Locantore, H. Barnacle, N. Brealey, R. Mohindra, M. T. Dransfield, I. Pavord, and N. Barnes. 2016. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur.Respir.J.* 48:320-330.
19. Vogelmeier, C. F., G. J. Criner, F. J. Martinez, A. Anzueto, P. J. Barnes, J. Bourbeau, B. R. Celli, R. Chen, M. Decramer, L. M. Fabbri, et al. 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 195:557-582.
20. Singh, D., N. Roche, D. Halpin, A. Agusti, J. A. Wedzicha, and F. J. Martinez. 2016. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of COPD. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 194:541-549.
21. Pascoe, S., N. Locantore, M. T. Dransfield, N. C. Barnes, and I. D. Pavord. 2015. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with COPD: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir.Med.* 3:435-442.
22. Brusselle, G., D. Price, K. Gruffydd-Jones, M. Miravitlles, D. L. Keininger, R. Stewart, M. Baldwin, and R. C. Jones. 2015. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.* 10:2207-2217.
23. Martinez, F. J., P. M. Calverley, U. M. Goehring, M. Brose, L. M. Fabbri, and K. F. Rabe. 2015. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe COPD uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 385:857-866.
24. Magnussen, H., B. Disse, R. Rodriguez-Roisin, A. Kirsten, H. Watz, K. Tetzlaff, L. Towse, H. Finnigan, R. Dahl, M. Decramer, et al. 2014. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N.Engl.J.Med.* 371:1285-1294.
25. Ni, W., X. Shao, X. Cai, C. Wei, J. Cui, R. Wang, and Y. Liu. 2015. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of COPD exacerbation: a meta-analysis. *PLoS.One.* 10:e0121257.
26. Albert, R. K., J. Connett, W. C. Bailey, R. Casaburi, J. A. Cooper, Jr., G. J. Criner, J. L. Curtis, M. T. Dransfield, M. K. Han, S. C. Lazarus, et al. 2011. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N.Engl.J.Med.* 365:689-698.

Effets indésirables thérapies inhalées

Ongewenste effecten van inhalatietherapieën

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Didier Cataldo, ULg

Réunion de consensus

Usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de l'asthme et de la BPCO.

Résumé d'expert concernant la question :

Concernant l'asthme et la BPCO : effets indésirables des traitements inhalés
Quels sont les effets indésirables sérieux et quelles sont les données nouvelles (5 dernières années) dans ce domaine?

Professeur Didier CATALDO
Professeur ordinaire à l'Université de liège
Avenue Hippocrate 13
Tour de Pathologie (B23) – 3ème étage
4000 Liège
ULg

Service de Pneumologie
CHU de Liège

NOTE DE METHODOLOGIE : **2**
LIMITATION PROBABLE DE CETTE RECHERCHE ET DE CETTE SYNTHESE CONCERNANT CERTAINS TYPES D'EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS: 2
1. EFFETS INDESIRABLES DES STEROÏDES INHALES. **2**
1.1 AUGMENTATION DU RISQUE DE PNEUMONIE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE BPCO 2
1.1.1 Rôle potentiel du type et de la dose de stéroïdes inhalés dans l'apparition de pneumonie chez le BPCO *8*
1.2 EFFETS DES STEROÏDES INHALES SUR LE PHARYNX ET LA PEAU CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO 8
1.3 RISQUE DE CATARACTE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR STEROÏDES INHALES 9
1.4 RISQUE D'APPARITION D'UN DIABETE SUCRE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR STEROIDES INHALES 9
1.5 RISQUES DE FRACTURES OSSEUSES LIES A L'UTILISATION DE STEROÏDES INHALES 9
1.6 EFFETS SYSTEMIQUES DEMONTRES DES STEROÏDES INHALES 9
1.7 CONCLUSION CONCERNANT LES EFFETS SECONDAIRES DES STEROÏDES INHALE 9
2. EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS BRONCHODILATATEURS A LONGUE DUREE D'ACTION (LAMA ET LABA) **10**
2.1 EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS DES BRONCHODILATATEURS DE LA CLASSE DES LAMA (LONG ACTING MUSCARINIC ANTAGONISTS) 10
2.2 EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS DES BRONCHODILATATEURS DE LA CLASSE DES LABA (LONG ACTING BETA AGONISTS) 10
3. EFFETS INDESIRABLES POTENTIELS DIVERS **11**
4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **11**

Note de méthodologie :

Pour réaliser cette analyse, l'expert s'est basé prioritairement sur la recherche de littérature systématique qui a été fournie. Cependant, cette recherche a été complétée par des recherches non systématiques dans PubMed et Scopus en utilisant des mots clés différents, ciblant des effets secondaires communs ou fréquents sur le plan clinique de façon à vérifier si ces observations cliniques fréquentes sont supportées par des études publiées. Les publications traitées peuvent être antérieures à la période de 5 ans.

Limitation probable de cette recherche et de cette synthèse concernant certains types d'effets indésirables des traitements:

- Lors de la recherche bibliographique des éventuels effets indésirables « *adverse events* », on est confronté à une quantité importante d'exacerbations de l'asthme ou de la BPCO qui sont rapportés comme effets indésirables. Etant donné que la prévention des exacerbations représente bien souvent un des objectifs primaires des études, les exacerbations de l'asthme ou de la BPCO ne seront pas inclues dans cette étude et seront reprises et discutées par les autres experts dans les chapitres qui traitent de l'efficacité des différents traitements inhalés.
- Les traitements de l'asthme et de la BPCO ne sont pas curatifs et les traitements inhalés sont donc utilisés par les patients pendant de nombreuses années, éventuellement des décennies. Certains effets secondaires des traitements inhalés (par exemple les stéroïdes inhalés) peuvent mettre plusieurs années à se développer et parfois les manifestations cliniques peuvent être présentes plus de 10 années après le début du traitement (par exemple, l'ostéoporose ou la cataracte). Dès lors, les études randomisées contrôlées ne sont pas le bon outil pour analyser ce type d'effet indésirable et seules des études observationnelles, le plus souvent rétrospectives, pourront donner des indications concernant ce type d'effets secondaires. Dès lors, le niveau de preuve et d'évidence scientifique sera forcément limité pour ce type d'effets secondaires. De plus, durant le décours de l'asthme et de la BPCO, certains patients développent des exacerbations relativement fréquentes et requièrent des traitements le plus souvent intermittents par stéroïdes oraux qui sont bien entendu de nature à provoquer des effets secondaires de type ostéoporose et cataracte, rendant les analyses des études rétrospectives assez complexes quant à déterminer l'effet éventuel des médications inhalées.
- Certaines études sont très courtes et visent à explorer un effet pharmacologique le plus rapidement possible (par exemple 12 semaines). Ce design d'étude n'a pas été étudié pour mettre en évidence des effets secondaires. Ceci explique que la plupart des études comportent des biais lorsqu'elles rapportent des fréquences d'effets secondaires.

1. Effets indésirables des stéroïdes inhalés.

1.1 Augmentation du risque de pneumonie chez les patients souffrant de BPCO.

En ce qui concerne l'augmentation du risque de pneumonie lors d'un traitement par stéroïdes inhalés, l'analyse sera forcément limitée par l'application dans les différentes études de la définition du terme « pneumonie » ou en tout cas des critères appliqués pour

aboutir à ce diagnostic. Le diagnostic de pneumonie n'a en effet pas dans chaque étude été démontré par une radiographie (malgré ce que suggéreraient les règles de bonnes pratiques cliniques). Il n'est pas toujours possible de vérifier si les pneumonies ont été systématiquement confirmées par une étude radiographique (cette confirmation est le plus souvent absente).

Pour les raisons évoquées ci-dessus, il n'y a pas d'études comparant les stéroïdes inhalés et un placebo dans l'asthme et on ne peut pas conclure à un effet possible des stéroïdes inhalés dans l'augmentation du risque de pneumonie dans l'asthme.

La première mention dans la littérature d'une augmentation du nombre de pneumonies lors d'un traitement par stéroïdes inhalés date de 2007 (étude TORCH d'une durée de 3 ans et ayant inclus 6184 patients)[1]. La recherche de littérature effectuée lors la préparation de cette réunion a permis de mettre en évidence dans les données du PRAC 2016 report 14 études randomisées (incluant essentiellement des méta analyses et des études post-hoc) (tableau 1) et 15 études observationnelles (tableau 2) comparant des traitements par stéroïdes inhalés et diverses combinaisons de traitements ou des placebo.

La grande majorité des études concordent pour associer la prise de stéroïdes inhalés avec un risque augmenté de pneumonie.

Le rapport du PRAC 2016 estime que cette augmentation démontrée du nombre de pneumonies n'altère pas le rapport risque-bénéfice de l'utilisation de stéroïdes inhalés dans la BPCO.

Tableau 1 : données des études cliniques randomisées (y compris des méta-analyses).

Study	**Study type (pneumonia-related outcome)**	**Included**	**Main results**
Calverley et al 2007 TORCH study	Randomised controlled trial (pneumonia adverse events)	6,184 patients (1,544 placebo, 1,542 salmeterol, 1,552 fluticasone, 1,546 combination)	% of patients with pneumonia: placebo 12.3%, salmeterol 13.3%, fluticasone 18.3%, combination 19.6%; p<0.001 for fluticasone-containing treatment vs placebo
Crim et al 2009	post hoc analysis of the TORCH data (time to first pneumonia; risk factors)	6,184 patients (1,544 placebo, 1,542 salmeterol, 1,552 fluticasone, 1,546 combination)	HR vs placebo: Fluticasone HR 1.53; 95% CI 1.24-1.89 Combination HR 1.64; 95% CI 1.33-2.02 Risk factors: age ≥55, FEV_1 <50% predicted, COPD exacerbations in year prior to study, worse dyspnoea score and BMI <25 kg/m
Drummond et al 2008	meta-analysis (effects of ICS treatment on mortality and adverse effects in patients with	7 studies with pneumonia data (10,776 patients: 5,405 treatment,	Incidence of pneumonia with ICS: RR, 1.34; 95% CI, 1.03-1.75: p=0.03

	stable COPD)	5,371 control)	
Sobieraj et al 2008	meta-analysis (pneumonia adverse events)	9 studies of ICS in COPD	Incidence of pneumonia with ICS: RR 1.68; 95% CI 1.28-2.21
Rodrigo et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events)	18 randomised controlled trials	Risk of pneumonia with ICS: RR 1.63; 95% CI 1.35–1.98
Sin et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs and time to pneumonia as AE)	7 randomised controlled trials using budesonide	Incidence of pneumonia with budesonide: AEs: HR 1.05; 95% CI 0.81 – 1.37 SAEs: HR 0.92; 95% CI 0.62-1.35
Singh & Loke 2010	meta-analysis (pneumonia adverse events)	24 randomised controlled trials (23,096 patients)	Risk of pneumonia with ICS: RR 1.57; 95% CI 1.41–1.75
Halpin et al 2011	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs – OR given for budesonide/ fluticasone comparison only)	8 fluticasone/ salmeterol trials, 4 budesonide/ formoterol trials	Pneumonia AE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0.47; 95% CI 0.28-0.80 Pneumonia SAE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0.41; 95% CI 0.19-0.86
Spencer et al 2011	Cochrane review (pneumonia adverse events and pneumonia SAEs)	7 randomised trials	Incidence of pneumonia AE with ICS: OR 1.38; 95% CI 1.10 to 1.73 Incidence of pneumonia SAE with ICS: OR 1.48; 95% CI 1.13 to 1.94
Nannini et al 2012	Cochrane review (pneumonia adverse events)	14 studies (11,794 severe COPD patients)	Incidence of pneumonia with ICS/LABA vs LABA: OR 1.55; 95% CI 1.20-2.01
Nannini et al 2013a	Cochrane review (pneumonia adverse events)	19 randomised studies (10,400 patients)	Risk of pneumonia with ICS/LABA vs placebo: OR 1.62; 95% CI 1.36-1.94
Kew and Seniukovich 2014	Cochrane review (non-fatal pneumonia SAEs requiring hospital admission, all pneumonia events)	43 studies	Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with fluticasone: OR 1.78; 95% CI 1.50-2.12 Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with budesonide: OR 1.62; 95% CI 1.00-2.62

Data from randomized studies

Study	Study type (pneumonia-related outcome)	Included	Main results
Calverley et al 2007 TORCH study	Randomised controlled trial (pneumonia adverse events)	6,184 patients (1,544 placebo, 1,542 salmeterol, 1,552 fluticasone, 1,546 combination)	% of patients with pneumonia: placebo 12.3%, salmeterol 13.3%, fluticasone 18.3%, combination 19.6%; p<0.001 for fluticasone-containing treatment vs placebo
Crim et al 2009	post hoc analysis of the TORCH data (time to first pneumonia; risk factors)	6,184 patients (1,544 placebo, 1,542 salmeterol, 1,552 fluticasone, 1,546 combination)	HR vs placebo: Fluticasone HR 1.53; 95% CI 1.24-1.89 Combination HR 1.64; 95% CI 1.33-2.02 Risk factors: age ≥55, FEV_1 <50% predicted, COPD exacerbations in year prior to study, worse dyspnoea score and BMI <25 kg/m
Drummond et al 2008	meta-analysis (effects of ICS treatment on mortality and adverse effects in patients with stable COPD)	7 studies with pneumonia data (10,776 patients: 5,405 treatment, 5,371 control)	Incidence of pneumonia with ICS: RR, 1.34; 95% CI, 1.03-1.75: p=0.03
Sobieraj et al 2008	meta-analysis (pneumonia adverse events)	9 studies of ICS in COPD	Incidence of pneumonia with ICS: RR 1.68; 95% CI 1.28-2.21
Rodrigo et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events)	18 randomised controlled trials	Risk of pneumonia with ICS: RR 1.63; 95% CI 1.35–1.98
Sin et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs and time to pneumonia as AE)	7 randomised controlled trials using budesonide	Incidence of pneumonia with budesonide: AEs: HR 1.05; 95% CI 0.81 – 1.37 SAEs: HR 0.92; 95% CI 0.62-1.35
Singh & Loke 2010	meta-analysis (pneumonia adverse events)	24 randomised controlled trials (23,096 patients)	Risk of pneumonia with ICS: RR 1.57; 95% CI 1.41–1.75
Halpin et al 2011	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs – OR given for budesonide/ fluticasone comparison only)	8 fluticasone/ salmeterol trials, 4 budesonide/ formoterol trials	Pneumonia AE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0.47; 95% CI 0.28-0.80 Pneumonia SAE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0.41; 95% CI 0.19-0.86

Spencer et al 2011	Cochrane review (pneumonia adverse events and pneumonia SAEs)	7 randomised trials	Incidence of pneumonia AE with ICS: OR 1.38; 95% CI 1.10 to 1.73 Incidence of pneumonia SAE with ICS: OR 1.48; 95% CI 1.13 to 1.94
Nannini et al 2012	Cochrane review (pneumonia adverse events)	14 studies (11,794 severe COPD patients)	Incidence of pneumonia with ICS/LABA vs LABA: OR 1.55; 95% CI 1.20-2.01
Nannini et al 2013a	Cochrane review (pneumonia adverse events)	19 randomised studies (10,400 patients)	Risk of pneumonia with ICS/LABA vs placebo: OR 1.62; 95% CI 1.36-1.94
Kew and Seniukovich 2014	Cochrane review (non-fatal pneumonia SAEs requiring hospital admission, all pneumonia events)	43 studies	Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with fluticasone: OR 1.78; 95% CI 1.50-2.12 Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with budesonide: OR 1.62; 95% CI 1.00-2.62

Table 1: data from randomized studies, table from the PRAC 2016 report

Tableau 2 : données provenant d'études observationnelles.

Study	**Study type (pneumonia-related outcome)**	**Included**	**Main results**
Ernst et al 2007	Nested case-control study (pneumonia hospitalisation)	175,906 (23,942 hospitalised with pneumonia)	RR 1.70 (95% CI 1.63–1.77)
Almirall et al 2010	Case-control study (community acquired pneumonia)	94 with pneumonia, 33 controls	OR 3.26 (95% CI 1.07– 9.98)
Joo et al 2010	Nested case-control study (pneumonia hospitalisation)	145,586 (13,995 pneumonia)	Current ICS use: aOR 1.38 (95% CI 1.31-1.45)
Snider et al 2012	Nested case-control study (pneumonia)	83,455 (13,778 pneumonia, 36767 controls)	OR 1.11 (95% CI 1.05–1.18) for ICS in past year; OR 1.26 (95% CI 1.16–1.36) for current use
Janson et al 2013	Retrospective pairwise cohort study (pneumonia)	2734 each for fluticasone/salmeterol and budesonide/formoterol; 2115 in matched groups	Pneumonia event rate: 11.0 events per 100 Pt years (95% CI 10.4-11.8) for fluticasone 6.4 events per 100 Pt

			years (95% CI 6.0-6.9) for budesonide
Lin et al 2013	Retrospective chart review (pneumonia)	2630 (402 pneumonia)	aHR 1.60 (95%CI 1.30–1.96)
Eurich et al 2013	Nested case-control study (pneumonia)	2652	aOR 1.72 (95% CI 1.17–2.55)
Suissa et al 2013	Nested case-control study (pneumonia)	163,514 (20,344 pneumonia)	RR 1.69 (95% CI 1.63-1.75)
Yawn et al 2013	Retrospective cohort analysis	135,445	HR 1.51 (95% CI 1.42–1.61)
Flynn et al 2014	Record linkage analysis (pneumonia hospitalisation)	4305 (3243 exposed to ICS, 550 pneumonia)	HR 1.42 (95% CI 1.07-1.88
DiSantostefano et al 2014	New user cohort study (pneumonia)	11,555 ICS/LABA & ICS, 6492 controls	Pneumonia hospitalisation: HR 1.55 (95% CI: 1.14-2.10) Any pneumonia: HR 1.49 (95% CI: 1.22-1.83)
Mapel et al 2010	Nested case control study (pneumonia)	5245	ICS/LABA (90 days prior to case): aOR 0.58 (95% CI 0.30-1.12) ICS alone (90 days prior to case): aOR 1.29 (95% CI 0.96-1.73)
Festic et al 2014	Prospective cohort study (pneumonia hospitalisation)	5584 (495 on ICS, 1234 pneumonia hospitalisation)	aOR 1.40 (95% CI 0.95-2.09)

Gershon et al 2014	Longitudinal cohort study (pneumonia hospitalisation)	8712 LABA/ICS, 3160 LABA only	HR 1.01 (95% CI 0.93-1.08)
Lee et al 2013	Case-crossover study	186,018 pneumonia	ICS alone: aOR 1.73 (95% CI 1.64–1.83) ICS/LABA: aOR 0.63 (95% CI: 0.61–0.66)

1.1.1 Rôle potentiel du type et de la dose de stéroïdes inhalés dans l'apparition de pneumonie chez le BPCO

L'augmentation du risque de pneumonie est difficile à chiffrer et dépend probablement de la dose relative des stéroïdes utilisés. Le type de stéroïdes inhalés ne semble pas en cause mais il n'existe pas d'études randomisées comparant des types de molécules différentes. Des méta-analyses suggèrent que davantage de pneumonies sont associées au traitement avec la fluticasone que au traitement avec le budesonide mais il y a un nombre aussi important de méta-analyses qui ne retrouvent pas cette différence (EMA PRAC 2016, [2]). Même si des différences ne sont pas clairement identifiées entre les molécules, il semble toutefois que la survenue de pneumonies soit corrélée à la dose de stéroïdes inhalés (à interpréter selon les équivalences de doses rapportées par ailleurs)[3,4]. Toutes les études n'ont toutefois pas retrouvé cette dose-dépendance. Ceci implique probablement que des formulations davantage dosées en stéroïdes inhalés pourraient donner davantage de pneumonies (commentaire de l'expert).

1.2 Effets des stéroïdes inhalés sur le pharynx et la peau chez les patients atteints de BPCO

Ces effets secondaire ne s'apparentent pas à des complication sérieuses mais sont cités ici en raison de la probable diminution de compliance qu'ils provoquent chez les patients qui en souffrent. Sur le plan ORL, les effets secondaires habituels sont la dysphonie, la candidose oropharyngée, et la pharyngite. Ces effets secondaires sont très variables dans les études (car la façon de les diagnostiquer varie très fort)[6]. Il semble y avoir une corrélation avec la dose de stéroïdes topiques administrés. Il est probable que la technique d'inhalation (DPI, pMDI, taille des particules,…) ait une importance dans la fréquence de survenue. Bien que ce soit une constatation fréquente en clinique lors de l'usage de hautes doses de stéroïdes inhalés, peu d'effets secondaires cutanés (ecchymoses, …) sont rapportés dans les études cliniques. Nous n'avons pas d'indications sur la fréquence de ces effets secondaires dans la population de patients traités.

1.3 Risque de cataracte chez les patients traités par stéroïdes inhalés.

Cet effet indésirable est particulièrement difficile à étudier en raison du temps de latence d'apparition probable. Il existe peu d'études qui ont réellement étudié cette problématique. Une étude rétrospective ne montre pas de différences entre les patients traités ou non par mometasone furoate ou fluticasone propionate pendant un an[7]. Cependant, une étude rétrospective rassemblant les patients de 4 larges études randomisées et contrôlées montre un risque augmenté de 25% par 1000 µg d'équivalent beclomethasone[8].

1.4 Risque d'apparition d'un diabète sucré chez des patients traités par stéroides inhalés.

Des études rétrospectives existent sur le sujet[9,10]. Les résultats ne montrent pas de tendance significative à présenter davantage de diabète chez les patients BPCO traités par budesonide[9]. Toutefois, une étude rétrospective basée sur une très large cohorte[10] montre que les stéroïdes inhalés à haute dose (> 1000 µg de fluticasone ou équivalent) sont associés à une probabilité plus importante de présenter un diabète de type II. Cette étude ne distinguait pas les patients atteints d'asthme ou de BPCO.

1.5 Risques de fractures osseuses liés à l'utilisation de stéroïdes inhalés

Très peu d'études sur ce sujet peuvent être retrouvées et elles sont, par la nature de la longueur d'exposition requise pour développer ce type d'effets secondaires, et toujours rétrospectives. Par exemple, une méta-analyse montre que le risque de fractures non-vertébrales augmente de façon proportionnelle avec les doses de stéroïdes inhalés[11]. Les patients asthmatiques sévères ou BPCO sévères présentent des masses osseuses plus basses mais les effets des prises de stéroïdes oraux ne peuvent être dissociés de ceux des stéroïdes inhalés.

1.6 Effets systémiques démontrés des stéroïdes inhalés

Etant donné que les traitements par stéroïdes inhalés ont pour conséquence de systématiquement provoquer une freination de la production de cortisol au niveau des glandes surrénales, il y a donc des signes d'imprégnation systémique qui sont présents même si aucune répercussion clinique n'est présente[12]. Ceci est à rapprocher de notre note préliminaire quant aux effets secondaires potentiels à très long terme.

1.7 Conclusion concernant les effets secondaires des stéroïdes inhalé

Les stéroïdes inhalés sont responsables d'une augmentation démontrée du nombre de pneumonies chez les patients souffrant de BPCO. Cette augmentation du nombre de pneumonies est probablement proportionnelle à la dose de stéroïdes inhalés administrés. D'autres effets secondaires (cataractes, diabète sucré, fractures sur ostéoporose, ecchymoses et amincissement de la peau) ne peuvent pas être exclus sur base des données disponibles et ne sont décrits que dans des études rétrospectives ou de cohortes.

2. Effets indésirables des traitements bronchodilatateurs à longue durée d'action (LAMA et LABA)

2.1 Effets secondaires potentiels des bronchodilatateurs de la classe des LAMA (Long acting muscarinic antagonists)

Une méta-analyse[13] a suggéré un risque augmenté de mortalité quand le tiotropium est utilisé sous la forme Respimat en comparaison au placebo. Une étude randomisée et contrôlée d'une durée de 4 ans n'a pas montré d'excès de mortalité chez les patients traités par tiotropium administré sous la forme de poudre[14] et une étude randomisée et contrôlée d'une durée de 2 ans ayant inclut 17135 patients (en n'excluant pas les patients qui avaient présenté dans le passé des maladies cardio-vasculaires) dans des groupes parallèles comparant le tiotropium administré au moyen du Respimat (5µg) au tiotropium administré au moyen du HandiHaler (18µg) n'a pas montré de différences d'efficacité ou d'effets secondaires[15]. Des méta-analyses récentes confirment cette absence de différences[16,17]. Une étude rétrospective reprenant les données ECG de 4 études randomisées contrôlées ne montre pas de modification dans les groupes traités par tiotropium (les deux types d'inhalateurs) et placebo[18]. Une étude observationnelle récente a montré qu'il n'existe pas de différences de risque cardio-vasculaire entre les patients traités par tiotropium et LABA (plus de 26 000 patients par groupe)[19]. Une revue reprenant les données de 35 études ne montre pas de différence en termes d'effets secondaires graves, incluant les effets secondaires cardio-vasculaires entre les groupes de patients traités par tiotropium et par placebo [17]. Le document GOLD 2017 reprend en résumé que le tiotropium n'augmente pas le risque cardio-vasculaire et qu'il n'y a pas de différence entre les deux formes (HandiHaler et Respimat) en termes d'effets secondaires cardio-vasculaires. Cette absence probable d'effets secondaires graves et significatif des LAMA est confirmée par les études randomisées contrôlées qui visent à étudier les effets du glycopyrronium, de l'umeclidinium et de l'aclidinium qui ne montrent pas d'excès d'effets secondaires graves.
La classe des LAMA est associée à des effets secondaires peu graves qui incluent la sécheresse de bouche et la rétention urinaire et à des effets secondaires rares qui concernent une augmentation de la pression intraoculaire.

2.2 Effets secondaires potentiels des bronchodilatateurs de la classe des LABA (Long acting beta agonists)

Une étude rétrospective sur une cohorte de patients hospitalisés pour des arythmies ou décédés en raison d'arythmies a montré une augmentation modeste du risque de présenter de arythmies pour les BPCO sévères chez qui le traitement par LABA (RR 4.5) a été débuté récemment[20]. Ces données ont été confirmées lors de l'étude d'une cohorte plus large de 76 661 patients souffrants de BPCO[21]. Une étude de cohorte d'une durée de un an comparant des patients BPCO ayant récemment reçu du tiotropium ou des LABA n'a pas montré de différences significatives en termes d'évènements cardiovasculaires[19]. Cette étude montrait que les traitements par LABA étaient associés à davantage de pneumonies mais il s'agit bien entendu très probablement de l'effet de stéroïdes inhalés qui étaient associés aux LABA dans cette population. Les effets indésirables des différents LABA apparaissent similaires.

Il existe des effets secondaires non graves (palpitations, tachycardie, tremblements, sensation de nervosité) qui peuvent nuire à la compliance et la fréquence de leur survenue est difficile à apprécier.

Les traitements par bronchodilatateurs à longue durée d'action sont associés à peu d'effets secondaires graves. En ce qui concerne les LAMA, une méta-analyse avait montré une suspicion de risque majoré d'effets secondaires cardio-vasculaires lors de l'utilisation du tiotropium mais des études randomisées contrôlées et de nombreuses études rétrospectives et observationnelles ont confirmé que la fréquence des effets secondaires cardio-vasculaires était similaire entre les groupes traités et les groupes placebo ainsi qu'entre les deux systèmes d'administration du Tiotropium (HandiHaler et Respimat).
Deux études de cohortes récentes permettent de suspecter une petite augmentation de la fréquence des arythmies chez les patients nouvellement traités par LABA mais une autre étude de cohorte ne confirme pas ce lien.

3. Effets indésirables potentiels divers

Des effets secondaires potentiels sérieux ont été largement décrit avec les bronchodilatateurs à courte durée d'action et incluent surtout les arythmies. Il n'y a pas de nouvelles données sur ce sujet.

4. Références bibliographiques

1. Calverley, P. M. A. *et al.* Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *n engl j med* **3568,** (2007).
2. Kew, K. M. & Seniukovich, A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst. Reveiws* (2014). doi:10.1002/14651858.CD010115.pub2.Copyright
3. Samy Suissa, Valérie Patenaude, Francesco Lapi, P. E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* **68,** 1029–1036 (2013).
4. Yawn, B. P., Li, Y., Tian, H. & Zhang, J. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: A retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obs. Pulmon Dis* **8,** 295–304 (2013).
5. Pavord, I. D., Lettis, S., Anzueto, A. & Barnes, N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* **4,** 731–741 (2016).
6. Buhl, R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **61,** 518–526 (2006).
7. Maspero, J. *et al.* Appraisal of lens opacity with mometasone furoate/formoterol fumarate combination in patients with COPD or asthma. *Respir. Med.* **108,** 1355–1362 (2014).
8. Weatherall, M. *et al.* Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and

cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* **14,** 983–990 (2009).
9. O'Byrne, P. M. *et al.* Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir. Med.* **106,** 1487–1493 (2012).
10. Suissa, S., Kezouh, A. & Ernst, P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* **123,** 1001–1006 (2010).
11. Weatherall, M. *et al.* Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin. Exp. Allergy* **38,** 1451–1458 (2008).
12. Kowalski, M. L., Wojciechowski, P., Dziewonska, M. & Rys, P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis. *Allergy asthma Proc.* **37,** 9–17 (2016).
13. Singh, S., Loke, Y., Enright, P. & Furberg, C. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* **342,** d3215 (2011).
14. Tashkin, D. P. *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* **359,** 1543–1554 (2008).
15. Wise, R. A. *et al.* Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* **369,** 1491–501 (2013).
16. Cazzola, M., Calzetta, L., Rogliani, P. & Matera, M. G. Tiotropium formulations and safety: a network meta-analysis. *Ther. Adv. Drug Saf.* **8,** 17–30 (2017).
17. Halpin, D. M., Dahl, R., Hallmann, C., Mueller, A. & Tashkin, D. Tiotropium HandiHaler((R)) and Respimat((R)) in COPD: a pooled safety analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **10,** 239–259 (2015).
18. Hohlfeld, J. M. *et al.* Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: A combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials. *Int. J. Clin. Pract.* **69,** 72–80 (2015).
19. Suissa, S., Dell'Aniello, S. & Ernst, P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events. *Chest* **151,** 60–67 (2017).
20. Wilchesky, M., Ernst, P., Brophy, J. M., Platt, R. W. & Suissa, S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD. Part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* **142,** 298–304 (2012).
21. Wilchesky, M., Ernst, P., Brophy, J. M., Platt, R. W. & Suissa, S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD. Part 2: Reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* **142,** 305–311 (2012).

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV