

---

## HERZIENE AANBEVELINGEN VAN “GINA” VOOR ASTMA, EN VAN “GOLD” VOOR COPD

In november 2006 verschenen de herziene aanbevelingen van “GINA” (Global Initiative for Asthma) voor astma, en van “GOLD” (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) voor COPD. In dit artikel worden de belangrijkste wijzigingen besproken. In verband met astma wordt aandacht besteed aan de astmastadia, de behandelingsstappen en de astmamedicatie, met nadruk op het correct gebruik van de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica. In verband met COPD zijn de veranderingen beperkt, en komen we terug op de aanbevelingen in verband met gebruik van bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroiden.

De GINA (*Global Initiative for Asthma*)-aanbevelingen van 2004 vormden de basis voor het artikel in de Folia van november 2005 over farmacotherapie bij chronisch astma. In november 2006 verschenen de herziene aanbevelingen van GINA; deze zijn te consulteren op [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)

De GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*)-aanbevelingen van 2003 vormden de basis voor het artikel in de Folia van april 2005 (met lezersbrief in Folia augustus 2005) over farmacotherapie bij chronisch obstructief longlijden (COPD). Eveneens in november 2006 verschenen de herziene aanbevelingen van GOLD; deze zijn te consulteren op [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)

### De GINA-aanbevelingen 2006

De GINA-aanbevelingen 2006 verschillen op een aantal punten van deze van 2004. Hieronder worden de belangrijkste wijzigingen besproken.

#### *De astmastadia*

In de aanbevelingen van 2004 was de aanpak gebaseerd op de ernst van de aandoening, waarbij 4 stadia werden onderscheiden: “intermitterend astma”, “mild persisterend

astma”, “matig persisterend astma” en “ernstig persisterend astma”; de onderhoudsbehandeling gebeurde in functie van het stadium. Een belangrijke verandering in GINA 2006 is dat de aanpak nu gebaseerd is op de mate van controle van het astma: in functie van een aantal parameters (symptomen overdag en 's nachts, beperking van de dagelijkse activiteiten, longfunctie, gebruik van bronchodilatoren) wordt de toestand van de patiënt geclassificeerd als “gecontroleerd”, “gedeeltelijk gecontroleerd” en “niet-gecontroleerd” (zie Tabel 1). Een dergelijke classificatie weerspiegelt het feit dat niet alleen de ernst van de onderliggende aandoening, maar ook de mate waarin de patiënt reageert op de behandeling, belangrijke indicatoren zijn voor de ernst van het astma.

#### *De behandelingsstappen*

- Naargelang de mate van controle van het astma wordt voor elke patiënt gekozen voor een bepaalde behandelingsstap. Bij veranderingen in de mate van controle wordt de medicatie stapsgewijze opgebouwd of afgebouwd: wanneer de aandoening onvoldoende onder controle is, wordt overgegaan naar een volgende stap; wanneer het astma wel onder controle is, wordt getracht de behandeling af

te bouwen, en te zoeken naar de laagste, doeltreffende dosis van de medicatie. Bij starten of wijzigen van de onderhoudsbehandeling kan de verbetering reeds optreden na enkele dagen, maar een volledig effect is meestal pas na 3 tot 4 maand aanwezig. Het is dan ook aan te raden, in samenspraak met de patiënt, pas na een drietal maand de onderhoudsbehandeling opnieuw te wijzigen.

- De herziene aanbevelingen benadrukken dat inspanningsgebonden bronchoconstrictie en toename van gebruik van bronchodilatoren belangrijke indicatoren zijn van onvoldoende controle.

De behandelingsstappen bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar, worden vermeld in Tabel 2. Bij kinderen jonger dan 5 jaar zijn de inhalatiecorticosteroiden de best bestudeerde behandeling, en een lage dosis inhalatiecorticosteroiden is dan ook de eerste keuze wanneer onderhoudsbehandeling noodzakelijk is.

#### *De keuze van de medicatie*

Voor een gedetailleerde bespreking van de geneesmiddelen verwijzen we naar de Folia van november 2005. Hier worden enkel de veranderingen besproken.

- *Langwerkende  $\beta_2$ -mimetica*. In de Folia van juni 2006 bespraken we het mogelijke risico van ernstig bronchospasme en verhoging van de mortaliteit ten gevolge hiervan, bij gebruik van langwerkende  $\beta_2$ -mimetica (formoterol, salmeterol). Deze waarschuwingen waren gebaseerd op de SMART-studie met salmeterol (een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie die omwille van de hoger vermelde bevindingen vroegtijdig werd stopgezet), en zijn ook opgenomen in GINA 2006. In juni 2006 verscheen daarenboven in *Annals of Internal*

*Medicine* [2006;144:904-12, met editoriaal 936-7] een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies, met een duur van tenminste 3 maand, met langwerkende  $\beta_2$ -mimetica bij astma; deze is echter vooral gebaseerd op de SMART-studie (26.353 van de 33.826 patiënten zijn deze van de SMART-studie). Deze meta-analyse, die niet vermeld is in GINA 2006, versterkt wel de twijfels inzake de veiligheid van de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica bij astma. Niettegenstaande mogelijke kritiek op de SMART-studie [zie Folia juni 2006] is het belangrijk, in afwachting van eventuele bijkomende gegevens, de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica correct te gebruiken.

- Langwerkende  $\beta_2$ -mimetica zijn enkel aangewezen bij onvoldoende controle van het astma ondanks behandeling met inhalatiecorticosteroiden.
- Een behandeling met een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum moet steeds worden geassocieerd aan een behandeling met een inhalatiecorticosteroid. Het inhalatiecorticosteroid mag niet gestopt worden, zelfs niet bij verbetering van de symptomen.
- Volgens GINA 2006 blijven de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica bij volwassenen de eerste keuze als “add-on” behandeling. Bij kinderen worden deze middelen niet aanzien als eerste keuze voor “add-on” behandeling gezien hun doeltreffendheid minder onderbouwd is en gezien de twijfels inzake veiligheid; bij kinderen jonger dan 5 jaar zijn ze onvoldoende onderzocht.
- Met salmeterol treedt het effect traag op, en het mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute symptomen. Formoterol werkt wel sneller in en kan daarom ook gebruikt worden als “rescue” indien de symptomen dit vereisen. Het is dan ook mogelijk voor patiënten

die een onderhoudsbehandeling met de vaste associatie formoterol + budesonide krijgen, deze associatie ook te gebruiken bij acute symptomen.

- *Inhalatiecorticosteroiden*. De equivalente doses van de verschillende inhalatiecorticosteroiden, zowel bij volwassenen als bij kinderen, werden in GINA 2006 gewijzigd. In Tabel 3 worden de equivalente dagelijkse doses bij kinderen en volwassenen gegeven. Evidentie van een dosisafhankelijk effect is niet altijd beschikbaar, en er zijn belangrijke interindividuele verschillen. Men moet dan ook steeds zoeken naar de laagste doeltreffende dosis, gezien hogere doses het risico van ongewenste effecten verhogen.

- *Omalizumab*. Omalizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal anti-IgE-antilichaam voor subcutane injectie. Het wordt gebruikt bij patiënten met ernstig astma met bewezen IgE-gemedieerde overgevoeligheid, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroiden [zie Folia juni 2006]. Volgens een recent artikel in *Drug and Therapeutics Bulletin* [2006;44:86-8] blijven nog veel vragen over dit middel onbeantwoord, o.a. in verband met de veiligheid op lange termijn, de doeltreffendheid in termen van preventie van exacerbaties, hospitalisatie en nood voor orale corticosteroiden, en de criteria om omalizumab te stoppen bij afwezigheid van een gunstig effect.

- *Natriumcromoglicaat*. In de aanbevelingen van 2004 werd natriumcromoglicaat in monotherapie voorgesteld als tweede keuze voor de onderhoudsbehandeling van mild persisterend astma, zowel bij kinderen als bij volwassenen. In de herziene aanbevelingen wordt, wat volwassenen betreft, deze behandeling niet meer

vermeld, en wordt benadrukt dat bij kinderen de rol van natriumcromoglicaat in de lange-termijnbehandeling van astma zeer beperkt is.

## De GOLD-aanbevelingen

Ten opzichte van wat we schreven in de Folia van april 2005 lijken er in GOLD 2006 geen belangrijke wijzigingen.

In GOLD 2006 wordt herhaald dat er geen evidentie is dat medicamenteuze behandeling bij COPD de daling van de éénsecondevaarde (ESW) op lange termijn tegengaat. Stoppen met roken blijft de enige bewezen maatregel om de prognose van deze patiënten te verbeteren. Er lopen momenteel twee grootschalige studies naar de langetermijneffecten van medicatie bij COPD: de TORCH-studie (effect van de combinatie salmeterol + fluticason via inhalatie op de mortaliteit over 3 jaar) en de UPLIFT-studie (effect van tiotropium via inhalatie op de daling in de ESW over 4 jaar).

Enkele bemerkingen in verband met de medicamenteuze behandeling van COPD.

- In verband met de bronchodilatoren ( $\beta_2$ -mimetica, anticholinergica) was reeds in GOLD 2003 vermeld dat regelmatige toediening van een bronchodilator aanbevolen is bij patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige COPD (stadium II tot IV). In GOLD 2006 wordt duidelijk vermeld dat, wanneer deze patiënten dyspnoe vertonen bij de dagelijkse activiteiten ondanks gebruik "as needed" van een kortwerkende bronchodilator, een langwerkende bronchodilator (anticholinergicum: tiotropium;  $\beta_2$ -mimetica: salmeterol, formoterol) de eerste keuze is. Er zijn geen argumenten om een bepaalde langwerkende bronchodilator te verkiezen

boven een andere. Over de veiligheid op lange termijn van de langwerkende bronchodilatoren bij COPD is nog maar weinig bekend. In tegenstelling tot wat geldt voor astma, dient bij gebruik van een langwerkende bronchodilator (anticholinergicum of  $\beta_2$ -mimetikum) bij COPD niet systematisch een inhalatiecorticosteroïd te worden geassocieerd. Een recente meta-analyse suggereert dat bij COPD anticholinergica beter scoren dan  $\beta_2$ -mimetica in termen van preventie van exacerbaties en COPD-gerelateerde mortaliteit [J Gen Intern Med 2006;21:1011-9, met editoriaal 1123-5].

- In verband met inhalatiecorticosteroïden wordt in GOLD 2006 herhaald dat hun plaats niet volledig duidelijk is, en dat hun effect beperkter is dan bij astma. Een inhalatiecorticosteroïd heeft wel een plaats bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD (ESW < 50%) **en** frequente exacerbaties. Volgens GOLD (de vroegere en de herziene aanbevelingen) betekent “frequente exacerbaties” bv. 3 exacerbaties in de laatste 3 jaar. In de aanbevelingen van NICE wordt “frequent” omschreven als “2 of meer exacerbaties per jaar” [zie Folia augustus 2005].

## Nota

- We ontvingen recent een aantal vragen over gebruik van depropline en thiazinamium bij respiratoire aandoeningen.

- *Depropine*, een anticholinergicum met antihistaminerge eigenschappen, werd vroeger, en door sommigen ook nu nog, gebruikt bij jonge kinderen met astma. Er is praktisch geen evidentie

over zijn doeltreffendheid, en daarenboven zijn er belangrijke psychische ongewenste effecten, zoals hallucinaties, agitatie, angst en coördinatiestoornissen. Depropine wordt niet vermeld in richtlijnen zoals GINA 2006, en het heeft geen plaats in de aanpak van astma bij kinderen.

- *Thiazinamium* (vroeger beschikbaar als Multergan® onder vorm van ampullen voor intramusculaire toediening), een fenothiazin derivaat met antihistaminerge en anticholinerge eigenschappen, werd door sommigen gebruikt bij astma- en COPD-opstoten. Thiazinamium heeft, zoals de antihistaminica in het algemeen, geen plaats in de aanpak van deze aandoeningen, gezien het gebrek aan evidentie van doeltreffendheid. Antihistaminica worden niet vermeld in GINA 2006 of in GOLD 2006.

- Bij jonge kinderen zijn episoden van wheezing frequent, en bij een aantal van hen evolueert dit naar persisterende wheezing en astma. Of corticosteroïden via inhalatie zinvol zijn bij kinderen met episoden van wheezing blijft controversieel. Twee recente gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies geven daaromtrent bijkomende informatie.

- De ene studie betrof kinderen van één maand oud wiens moeder astma had. Na een eerste episode van wheezing werd gedurende 2 weken het inhalatiecorticosteroïd budesonide of placebo gegeven; deze behandeling werd nadien, over een periode van 3 jaar, herhaald bij elke episode van wheezing. De resultaten toonden geen gunstig effect van budesonide op de symptomen tijdens de episoden, en de behandeling beïnvloedde de evo-

lutie naar persistente wheezing niet [New Engl J Med 2006;354:1998-2005, met editoriaal 2058-60].

- De andere studie betrof kinderen van 2 à 3 jaar oud met hoog risico van astma (op basis van criteria zoals aanwezigheid van wheezing of allergie). Zij werden gedurende 2 jaar continu behandeld met het inhalatiecorticosteroid fluticason of placebo. Fluticason had wel een gunstig effect op de symptomen van wheezing tijdens de behandeling, maar in het jaar na stoppen van de behandeling was er geen verschil ten opzichte van placebo in termen van episode-vrije dagen, aantal exacerbaties of longfunctie [New Engl J Med 2006;354:1985-97, met editoriaal 2058-60].

Sommige kinderen met episodische wheezing kunnen dus blijkbaar symptomatisch baat hebben bij een behandeling met inhalatiecorticosteroiden, maar het heeft geen zin een dergelijke behandeling te starten in de hoop de evolutie naar het ontwikkelen van astma of het verloop van eventueel later astma te beïnvloeden; daarenboven dient rekening te worden gehouden met de ongewenste effecten.

**Specialiteitsnamen** (allen via inhalatie; situatie op 1/12/2006)

*Anticholinergica:* kortwerkende: ipratropium (Atrovent®); langwerkende: tiotropium (Spiriva®)

*β2-mimetica:* kortwerkende: fenoterol (Berotec®), salbutamol (AiroMir®, Docsalbuta®, Novolizer Salbutamol®, Ventolin®), terbutaline (Bricanyl®); langwerkende: formoterol (Foradil®, Oxis®), salmeterol (Serevent®)

*Combinaties van een anticholinergicum (kortwerkend) + een β2-mimeticum (kortwerkend):* ipratropium + salbutamol (Combivent®), ipratropium + fenoterol (Duovent®)

*Corticosteroiden:* beclomethason (Beclophar®, Qvar®), budesonide (Budesonide Easyhaler Sandoz®, Miflonide®, Novolizer Budesonide®, Pulmicort®), fluticason (Flixotide®)

*Combinaties van een corticosteroid + een β2-mimeticum (langwerkend):* budesonide + formoterol (Symbicort®), fluticason + salmeterol (Serevide®)

*Leukotrieenreceptorantagonisten:* montelukast (Singulair®), zafirlukast (Accolate®), Resma®

*Omalizumab:* Xolair®

**Tabel 1. Criteria voor astmacontrole volgens GINA 2006**

	<b>Gecontroleerd</b> (alle onderstaande kenmerken aanwezig)	<b>Gedeeltelijk gecontroleerd</b> (1 of 2 kenmerken aanwezig in één week) of <b>niet-gecontroleerd</b> (3 of meer kenmerken aanwezig in één week)
Symptomen overdag	Max. 2 x per week	Meer dan 2 x per week
Beperking van de activiteiten	Geen	Eender welke beperking
Nachtelijke symptomen	Geen	Eender welk nachtelijk symptoom
Nood voor bronchodilator	Max. 2 x per week	Meer dan 2 x per week
Longfunctie (PEF of ESW)	Normaal	< 80% van de voorspelde of de beste persoonlijke waarde
Exacerbaties	Geen	Gedeeltelijk gecontroleerd: één of meer per jaar ; niet-gecontroleerd: één per week

**Tabel 2. Behandlingsstappen naargelang de controle van het astma bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar volgens GINA 2006\***

Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5
Geen basisbehandeling	Eerste keuze: lage dosis inhalatiecorticosteroid  Tweede keuze: leukotrieenreceptorantagonist	Eerste keuze: lage dosis inhalatiecorticosteroid <b>plus</b> langwerkende $\beta$ 2-agonist  Tweede keuze: - <b>of</b> middelmatig hoge dosis of hoge dosis inhalatiecorticosteroid - <b>of</b> lage dosis inhalatiecorticosteroid <b>plus</b> leukotrieenreceptorantagonist - <b>of</b> lage dosis inhalatiecorticosteroid <b>plus</b> theofylline met vertraagde vrijstelling	Middelmatige of hoge dosis inhalatiecorticosteroid <b>plus</b> langwerkende $\beta$ 2-agonist  Eventueel toevoegen van : - leukotrieenreceptorantagonist - en/of theofylline met vertraagde vrijstelling	Medicatie van stap 4 <b>plus</b> - oraal corticosteroid (laagst mogelijke dosis) - en/of omalizumab

\*Veranderingen in de mate van controle noodzaken een overgang naar een hogere of lagere behandlingsstap. Bij symptomen gebruikt men een snelwerkende  $\beta$ 2-agonist via inhalatie (tweede keuze: anticholinergicum via inhalatie of snelwerkende  $\beta$ 2-agonist oraal).

**Tabel 3. Equivalente doses van inhalatiecorticosteroiden volgens GINA 2006**

	Lage dagdosis ( $\mu$ g)	Middelmatige dagdosis ( $\mu$ g)	Hoge dagdosis ( $\mu$ g)
Beclomethasondipropionaat			
- Volwassenen	200 – 500	> 500 – 1000	> 1000 – 2000
- Kinderen	100 – 200	> 200 – 400	> 400
Budesonide			
- Volwassenen	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1600
- Kinderen	100 – 200	> 200 – 400	> 400
Fluticason			
- Volwassenen	100 – 250	> 250 – 500	> 500 – 1000
- Kinderen	100 – 200	> 200 – 500	> 500