



4. Ademhalingsstelsel

- 4.1. Astma en COPD
- 4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia
- 4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen

4.1. Astma en COPD

Bij astma en chronisch obstructief longlijden (COPD) worden vooral gebruikt:

- β_2 -mimetica (syn. β_2 -agonisten): kortwerkende (SABA's) en langwerkende (LABA's)
- anticholinergica (syn. parasympatholytica of muscarinereceptorantagonisten): kortwerkende (SAMA's) en langwerkende (LAMA's)
- inhalatiecorticosteroiden (ICS).

Er is een beperkte plaats voor:

- leukotriene-receptorantagonisten (enkel bij astma)
- theofylline
- de monoklonale antilichamen gebruikt bij astma (besproken in 12.3.2.2., 12.3.2.7.7. en 12.4.3. en bij COPD (besproken in 12.3.2.2.2.).
- systemische corticosteroiden (zie 5.4.).

Plaatsbepaling

- *Bronchiolitis en wheezing bij jonge kinderen*
 - Bij kinderen onder 1 jaar is een acute episode van wheezing en hoesten vaak te wijten aan bronchiolitis ten gevolge van infectie, bijvoorbeeld met het Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV). Vaccinatie van zwangere vrouwen en toediening van nirsevimab aan de zuigelingen zijn doeltreffende preventiestrategieën (zie respectievelijk 12.1.1.18., *Folia de janvier 2024*, en 11.4.2., *Folia d'août 2024*). De behandeling van bronchiolitis is in de eerste plaats ondersteunend¹ met vooral aandacht voor ernstig verlopende bronchiolitis bij kinderen met risicofactoren² en voor alarmsymptomen van uitputting³ met nood voor doorverwijzing naar een spoeddienst.⁴ Noch bronchodilatoren via inhalatie, noch inhalatiecorticosteroiden hebben een bewezen meerwaarde bij bronchiolitis [zie *Folia oktober 2016*].⁵
 - Bij kinderen jonger dan 5 jaar met een acute wheezing-episode ten gevolge van bronchiale hyperreactiviteit zijn bronchodilatoren via inhalatie steeds aangewezen. Hierbij wordt een kortwerkend β_2 -mimeticum gebruikt.⁶ Bij afwezigheid van respons of optreden van alarmsymptomen is dringende hospitalisatie vereist [zie *Folia februari 2017*].⁶
- *Astma*
 - Gedetailleerde informatie over de aanpak van astma kan gevonden worden in de aanbevelingen van "GINA" (*Global Initiative for Asthma*, www.ginasthma.com).
 - De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt volgende vaccinaties aan bij patiënten met astma:
 - Vaccinatie tegen influenza bij kinderen vanaf 6 maanden en volwassenen met ernstig astma (zie 12.1.1.5.).
 - Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen vanaf 50 jaar (zie 12.1.2.6.).
 - Vaccinatie tegen COVID-19 (zie 12.1.1.16.).
 - Vaccinatie tegen RSV op individuele basis bij volwassenen ouder dan 60 jaar met astma (zie 12.1.1.18.).
 - Behandeling van acute astmasymptomen en van een astma-aanval
 - Sommige geneesmiddelen (met name de β -blokkers) kunnen astmaklachten verergeren of de werkzaamheid van de astma-behandeling verminderen.



- Kortwerkende β_2 -mimetica (SABA's) worden in geval van symptomen (*zo nodig*) toegediend in geval van licht astma zonder risicofactor voor exacerbatie^{7 8}, maar bij verergering van de astmaklachten of bij te frequent gebruik van de SABA (bv. meer dan 2x/week), moet een inhalatiecorticosteroïd (ICS) gestart worden.^{9 10} Sommige richtlijnen raden het gebruik van de SABA's af en geven meteen de voorkeur aan associaties van ICS + formoterol. Die aanbevelingen zijn niet gebaseerd op studies naar de werkzaamheid bij de specifieke groep van patiënten met lichte astma zonder exacerbaties, maar op veiligheidsargumenten: teveel patiënten gebruiken enkel een SABA in monotherapie, op een overmatige manier, en dat misbruik leidt tot overlijdens.¹¹
- β_2 -mimetica via inhalatie hebben een plaats als preventie (d.w.z. 10 tot 15 minuten vóór de inspanning voor kortwerkende β_2 -mimetica en 30 minuten voor langwerkende formoterol en salmeterol)^{12 13} en als behandeling van inspanningsastma. Ze hebben ook een plaats in geval van een astma-aanval.⁹ Hun langdurig en regelmatig gebruik volgens een vast schema is af te raden.¹⁴
- De combinatie van een ICS + formoterol *zo nodig* is bij volwassenen en adolescenten >12 jaar een onderbouwd alternatief voor het continu gebruik van een ICS en het gebruik van een SABA *zo nodig* in geval van astma met een risico van exacerbatie.^{15 16} De resultaten zijn klinisch gelijkwaardig voor symptoomcontrole en levenskwaliteit.^{17 18} Het gebruik bij jongere kinderen is minder goed onderbouwd.
- Kortwerkende anticholinergica via inhalatie (SAMA's) kunnen een additief bronchodilaterend effect geven bij dit van de SABA's, of kunnen een alternatief zijn in geval van contra-indicatie voor SABA's. Anticholinergica werken trager dan β_2 -mimetica.¹⁰ In sommige richtlijnen worden deze middelen niet langer aanbevolen als behandeling van astma.^{11 10 19 20}
- Systemische corticosteroïden zijn aangewezen in geval van ernstige exacerbatie, in voldoende hoge dosis: bij volwassenen 30 à 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende een 7-tal dagen.¹⁰ Hospitalisatie is noodzakelijk bij ernstige dyspneu, onvoldoende respons op β_2 -mimetica, expiratoire piekstroom onder de 33% van de verwachte waarde en/of zuurstofsaturatie onder de 92%.²¹
- Onderhoudsbehandeling van astma (*zie ook Folia september 2020*).
 - Inhalatiecorticosteroïden (ICS) vormen de basis van de onderhoudsbehandeling van astma.^{22 11}
 - De onderhoudsbehandeling wordt individueel aangepast, in functie van de symptoomcontrole. Vooraleer de behandeling opgedreven wordt, moet worden nagegaan of de patiënt niet blootgesteld wordt aan verergerende factoren en zijn behandeling correct toepast (therapietrouw, inhalatietechniek, dosering).¹⁰
 - Toediening van corticosteroïden via inhalatie laat toe een gunstig effect te bekomen, terwijl de ongewenste effecten die optreden bij systemische toediening voor een groot deel worden vermeden.⁹ Ongeacht de ernst van de astma, wordt de grootste winst meestal al bereikt met lage doses ICS.²³
 - Een langwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie (LABA: formoterol of salmeterol) kan bij volwassenen en bij kinderen ouder dan 12 jaar (of jonger in uitzonderlijke gevallen) geassocieerd worden aan het ICS bij onvoldoende controle bij matig en ernstig astma.⁹ Het is formeel gecontra-indiceerd om bij astma de LABA's in monotherapie (d.w.z. niet geassocieerd met een ICS) te gebruiken.¹⁰ Gegevens wijzen op een toename van de exacerbaties en van de mortaliteit wanneer ze niet geassocieerd zijn met ICS.²⁴
 - Bij patiënten die goed gecontroleerd zijn, moet overwogen worden de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen.¹⁰ Volledig stoppen met een ICS wordt niet aanbevolen. De beslissing om de LABA te verminderen of stop te zetten hangt af van het behandelingschema van de patiënt.¹¹
 - De leukotrieenreceptorantagonisten in monotherapie kunnen in milde gevallen een alternatief zijn bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS, maar hun effect is beperkter en er is een risico



van zeldzame, maar potentieel ernstige neuropsychiatrische ongewenste effecten [zie *Folia augustus 2021*].²⁵ Bij ernstiger astma en bij onvoldoende antwoord op ICS kunnen ze er worden aan toegevoegd en zijn ze een alternatief voor het associëren van een LABA aan een ICS.¹⁰

- Tiotropium, een langwerkend anticholinergicum (LAMA), wordt voorgesteld als *add-on* behandeling (tritherapie ICS + LABA + LAMA), als alternatief voor het verhogen van de dosis ICS + LABA, bij volwassen patiënten (en uitzonderlijk vanaf 6 jaar²²) met persisterende luchtwegobstructie ondanks optimale behandeling met LABA + matige doses ICS.²⁶ Glycopyrronium (een andere LAMA) in een vaste associatie ICS + LABA + LAMA, heeft volgens de SKP ook als indicatie astma, maar alleen bij volwassenen. Toevoegen van een LAMA zou het exacerbatierisico kunnen verminderen²⁷, maar lijkt de levenskwaliteit of de mortaliteit niet te beïnvloeden.²⁸
- Theofylline wordt soms adjuverend gebruikt bij ernstig astma, maar heeft slechts een beperkt effect en het heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.¹⁰
- De plaats van een chronische toediening van (neo)macroliden bij astma is onduidelijk. Bij volwassen patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig astma werd een beperkt effect gezien van azithromycine op het aantal exacerbaties. Een dergelijke behandeling dient zeer restrictief te gebeuren, en dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie.²⁹
- Omalizumab heeft als indicatie in de SKP de behandeling van patiënten met ernstig allergisch astma met bewezen IgE-overgevoeligheid en ernstige exacerbaties, die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling¹⁰ [zie 12.4.3.].
- Benralizumab, dupilumab, mepolizumab en reslizumab hebben als indicatie in de SKP de behandeling van patiënten met ernstig eosinofiel astma en ernstige exacerbaties, die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling³⁰ [zie 12.3.2.2.].
- Tezepelumab heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ernstig astma dat niet reageert op hooggedoseerde klassieke onderhoudsbehandelingen [zie 12.3.2.7.].
- *Chronisch obstructief longlijden (COPD)*
 - Gedetailleerde informatie over de aanpak van COPD kan gevonden worden in de "GOLD"-aanbevelingen (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, www.goldcopd.org).
 - De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt volgende vaccinaties aan bij patiënten met COPD:
 - Vaccinatie tegen influenza (zie 12.1.1.5.).
 - Vaccinatie tegen pneumokokken bij volwassenen vanaf 50 jaar (zie 12.1.2.6.).
 - Vaccinatie tegen COVID-19 (zie 12.1.1.16.).
 - Vaccinatie tegen RSV op individuele basis bij volwassenen ouder dan 60 jaar met COPD (zie 12.1.1.18.).
 - Stoppen met roken gaat bij COPD de achteruitgang van de longfunctie op lange termijn tegen.³¹
 - Sommige gegevens lijken te wijzen op een licht vertraagde afname van de longfunctie met de medicamenteuze behandeling van COPD, maar dat moet nog worden bevestigd. De medicamenteuze behandeling verbetert de levenskwaliteit en vermindert het risico van exacerbaties.³²
 - Volgens verschillende richtlijnen moet pulmonale revalidatie worden voorgesteld aan patiënten met COPD: gegevens wijzen op een lichte verbetering van de dyspneu, de fysieke conditie en de levenskwaliteit.^{33 34 35}
 - Behandeling van symptomen en onderhoudsbehandeling van COPD
 - Kortwerkende β_2 -mimetica (SABA's) en kortwerkende anticholinergica (SAMA's) worden aanbevolen bij lichte vormen van COPD wanneer de symptomen dit vereisen (*zo nodig*), in monotherapie of in associatie.³³
 - Langwerkende β_2 -mimetica (LABA's) en langwerkende anticholinergica (LAMA's) worden als onderhoudsbehandeling aanbevolen bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico. De keuze voor een LAMA of LABA gebeurt best individueel, onder andere in functie van het profiel van ongewenste effecten. LAMA's lijken iets effectiever dan LABA's op het



- exacerbatierisico.^{34 33}
- Bij COPD moeten LABA's niet systematisch samen met een inhalatiecorticosteroïd (ICS) gebruikt worden, dit in tegenstelling tot wat geldt voor astma.³⁴
 - De effecten van het toevoegen van een ICS op de symptomen en de longfunctie zijn zwakker bij COPD dan bij astma.^{36 33} Met ICS is er een verhoogd risico van pneumonie.³¹
 - Bij COPD-patiënten is een regelmatige herevaluatie van de risico-batenverhouding van het ICS nodig.³⁷ Indien na enkele maanden behandeling met het ICS geen winst wordt vastgesteld, is het aan te raden deze behandeling te stoppen.
 - Indien monotherapie niet volstaat om de symptomen te controleren, of in geval van exacerbaties, bevelen de richtlijnen een associatie LABA + LAMA aan.^{31 33} Sommige gegevens tonen een superioriteit van die associaties ten opzichte van ICS + LABA^{38 39} [zie *Folia maart 2024*]. Met de associaties ICS + LABA is er een risico van pneumonie. De mogelijkheid een ICS te associëren met een LAMA werd niet onderzocht.³³
 - Tritherapie (LABA+LAMA+ICS) wordt door sommige richtlijnen^{31 33} voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen en/of een hoog exacerbatierisico bij eosinofilie, wanneer ondanks behandeling met bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) nog steeds exacerbaties optreden. De klinische meerwaarde van tritherapie is onduidelijk: er wordt een lichte vermindering van de exacerbaties gezien, vooral bij eosinofilie > 300/ μ L, en een lichte verbetering van de levenskwaliteit⁴⁰, maar ook een verhoging van het risico op pneumonie.
 - Dupilumab heeft als indicatie in de SKP de behandeling van eosinofiele COPD niet gecontroleerd onder tritherapie [zie 12.3.2.2.2].
 - De rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.³¹
 - De rol van chronische toediening van (neo)macroliden bij COPD is zeer beperkt.³¹ Er is winst in exacerbatierisico bij continue behandeling met macroliden (beste evidentie voor azithromycine) bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico ondanks optimale behandeling met bronchodilatoren + ICS.³¹ Dit dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie.³¹ Ook is er geen voordeel op de achteruitgang van de longfunctie en op de sterfte.^{41 42} Ten slotte blijft er onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst³¹.
 - Bij patiënten met een laag vitamine D-gehalte (<25nmol/L) lijkt de inname van vitamine D het risico op matige tot ernstige exacerbaties te verminderen.⁴³
 - Ambulante zuurstoftherapie is te overwegen bij ernstige hypoxemie.^{44 45}
 - Op basis van enkele studies wordt het gebruik van laaggedoseerde opioïden (off-label) voorgesteld bij palliatieve patiënten met ernstige dyspneu, maar de gegevens zijn tegenstrijdig.^{33 46 47} Bij het gebruik van hoge doses werd een verhoogde mortaliteit vastgesteld.⁴⁸
 - Behandeling van COPD-exacerbaties.⁴⁹
 - Bij exacerbaties moeten kortwerkende β_2 -mimetica (SABA's)⁵⁰ of kortwerkende anticholinergica (SAMA's) worden gestart, of moet de dosis ervan worden verhoogd. SABA's werken sneller dan SAMA's⁵⁰.
 - In geval van ernstige exacerbatie zijn systemische corticosteroïden aangewezen (zie 5.4.)⁵⁰ aan voldoende hoge dosis: 30 à 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende 5 dagen⁵¹ (wat even doeltreffend is als 7 tot 14 dagen⁵⁰).
 - Of antibiotica worden toegevoegd, zal afhangen van de ernst van de opstoot en het infectieuze bacteriële karakter (dyspneu, koorts, hoeveelheid en kleur van het sputum, CRP-waarde, radiologisch infiltraat...), van de ernst van het chronisch lijden en van patiëntenkarakteristieken [zie ook 11.5.2.9].
 - Bij ouderen is de aanpak van astma en COPD dezelfde als bij jongere patiënten (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Aanbevelingen voor de behandeling van astma en COPD bij ouderen zijn gebaseerd op



extrapolaties van studies bij volwassenen. Het aantal studies bij ouderen is beperkt.

- Vanwege hun grotere kwetsbaarheid vormen oudere patiënten een doelgroep voor de vaccinatie tegen influenza, pneumokokken, COVID-19 en RSV (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*). Klinische gegevens over de werkelijke bescherming in die groepen zijn echter zeer beperkt.
- Bij de keuze van de behandeling bij ouderen dient rekening te worden gehouden met de comorbiditeiten, medicamenteuze interacties en het risico op ongewenste effecten.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de handlongcoördinatie en de inspiratiekracht.
 - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
 - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Er werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd voor de behandeling van astma en COPD bij oudere patiënten, zie 5.4..

Toediening en posologie

- Voor inhalatiegeneesmiddelen bij astma en COPD zijn er verschillende toedieningsvormen beschikbaar. Bijzondere aandacht moet gaan naar de kenmerken van het hulpmiddel, de compatibiliteit van het hulpmiddel met de voorzetkamer, de inhalatietechniek, en het reinigen van herbruikbaar materiaal. Herhaalde evaluatie van de inhalatietechniek is wenselijk, zeker bij ouderen en kinderen. Een demonstratie met een placebo-toestel, gecombineerd met uitleg over de ziekte en advies over de aanpak van exacerbaties, reduceert het aantal COPD- of astma-exacerbaties met bijna 30% [zie *Folia januari 2020*] (instructiefilmpjes via <https://belgianrespiratorysociety.be/nl/inhalation-video>).
- In het kader van de behandeling van astma en COPD kan de apotheker, op vraag van de patiënt, de arts of de apotheker, een begeleidingsgesprek voor Goed Gebruik van Geneesmiddelen (GGG) voeren [zie *Folia september 2024*].
- *Dosisaerosol*
 - Het gaat om een oplossing of suspensie voor inhalatie in een spuitbus met een doseerventiel. Een aerosol wordt gecreëerd door verneveling dankzij vrijstelling van drijfgas of door mechanische energie (Respimat®).
 - Sommige systemen zijn uitgerust met een ademgestuurd doseerventiel (Autohaler®, K-haler®).
 - Het toevoegen van een voorzetkamer aan een dosisaerosol heeft het voordeel dat minder synchronisatie vereist is tussen het ogenblik van vrijstelling van de dosis en dat van inhalatie, en vermindert orofaryngeale depositie. Er wordt aangeraden de plasticen of metalen voorzetkamers vóór het eerste gebruik en hierna wekelijks te reinigen met afwasmiddel; plastic voorzetkamers worden best niet afgeveegd en worden aan de lucht gedroogd om het effect van statische elektriciteit op de wanden te minimaliseren.
 - Bij zuigelingen, jonge kinderen en sommige ouderen is voor elk inhalatiegeneesmiddel het gebruik van een dosisaerosol met een voorzetkamer te verkiezen. Bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt meestal ook een masker gebruikt. Sommige voorzetkamers geven een auditief signaal bij correct gebruik.
- *Inhalatiepoeder*
 - Het gaat om poeder in een inhalator. Soms is het inhalatiepoeder verdeeld in capsules of in een patroon voor gebruik in een inhalator. Het aerosol wordt gegenereerd door dispersie, hiervoor is een



voldoende krachtige inhalatie vereist.

- Deze vorm laat toe het ogenblik van vrijstelling van de dosis en dat van inhalatie te scheiden.
- Bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij patiënten met een sterk afgenomen inhalatiekracht wordt poederinhalatie niet aanbevolen. Bij de andere patiënten is poederinhalatie een goed alternatief voor de dosisaerosol met voorzetkamer.
- Het drijfgas dat wordt gebruikt in dosisaerosolen draagt bij tot het broeikaseffect [zie *Folia juni 2023*]. Het schadelijkste gas is HFA 227ea (> 20 kg CO₂-equivalenten/inhalator), gevolgd door HFA 134a (1-20 kg CO₂-equivalenten/inhalator). In ons Repertorium worden de dosisaerosolen met HFA-gas aangeduid door de vermelding “HFA” ter hoogte van de specialiteit. Inhalatoren die een aerosol creëren door mechanische energie (Respimat®) en inhalatiepoeders bevatten geen drijfgas. De keuze van het type inhalator hangt af van de patiëntkenmerken. Wanneer de patiënt in aanmerking komt voor een inhalatiepoeder of een dosisaerosol zonder drijfgas, kan men hiervoor opteren omdat het milieuvriendelijker is.
- *Verneveloplossing of -suspensie*
 - De longdepositie is met de vernevelaar lager dan met een dosisaerosol met voorzetkamer; chronisch gebruik van een vernevelaar is alleen aangewezen wanneer correct gebruik van een dosisaerosol met voorzetkamer niet mogelijk is.
 - Om een efficiënte verneveling te bewerkstelligen, wordt best een totaal volume van 3 à 4 ml gebruikt, eventueel door aan te lengen met fysiologische zoutoplossing, en een gevalideerde vernevelaar.
 - Het is belangrijk dat er zo weinig mogelijk contact is van de ogen met bronchodilatoren, gezien het risico van een glaucoomaanval bij patiënten met geslotenhoekglaucoom. In dat geval gebruikt men best een mondstuk in plaats van een masker.
 - Vernevelaars veroorzaken een risico op verspreiding van pathogenen. Reinigen van de vernevelaar is belangrijk om het risico van contaminatie met pathogenen zoals *Pseudomonas* zo laag mogelijk te houden.

4.1.1. Bèta₂-mimetica

Het effect van β₂-mimetica bij bronchospasme berust vooral op bronchodilatatie door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen, maar ook op protectie tegen allerlei prikkels, dit door stimulatie van de β₂-receptoren. Er zijn kortwerkende β₂-mimetica (*short acting beta₂-agonists* of SABA's: fenoterol, salbutamol) en langwerkende β₂-mimetica (*long acting beta₂-agonists* of LABA's: formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol).

Plaatsbepaling

- Astma
 - Zie 4.1.
 - De kortwerkende β₂-mimetica (SABA's) voor inhalatie worden toegediend wanneer de symptomen dat vereisen (zo nodig) bij licht astma zonder risicofactoren voor exacerbatie⁷, maar inhalatiecorticosteroïden (ICS) moeten worden geïntroduceerd zodra het astma verslechtert, of indien het SABA te vaak wordt gebruikt (bv. meer dan 2x/week).^{9 10} Sommige richtlijnen raden het gebruik van de SABA's af en geven meteen de voorkeur aan associaties van ICS + formoterol. Die aanbevelingen zijn niet gebaseerd op studies naar de werkzaamheid bij de specifieke groep van patiënten met lichte astma zonder exacerbaties, maar op veiligheidsargumenten: teveel patiënten gebruiken enkel een SABA in monotherapie, op een overmatige manier, en dat misbruik leidt tot overlijdens.¹¹
 - De β₂-mimetica voor inhalatie hebben een plaats in de preventie en behandeling van inspanningsastma (d.w.z. 10 tot 15 minuten vóór de inspanning voor kortwerkende β₂-mimetica en 30 minuten voor het langwerkende formoterol en salmeterol). Ze hebben ook een plaats in geval van een astma-aanval.⁹ Hun langdurig en regelmatig gebruik volgens een vast schema is af te raden.¹⁴



- Bij astma dienen de langwerkende β_2 -mimetica (LABA's) steeds in associatie met inhalatiecorticosteroïden (ICS)⁵² gebruikt te worden: er zijn aanwijzingen van een toename van het aantal exacerbaties en verhoogde sterfte wanneer ze niet in associatie met ICS gebruikt worden.²⁴
- Bij patiënten met licht astma en risico op exacerbaties is "ICS + formoterol" wanneer de symptomen het vereisen (*zo nodig*) een onderbouwde behandeling.^{53 24}
- Patiënten met matig tot ernstig astma kunnen "ICS + formoterol" zowel continu als *zo nodig* nemen (MART-strategie).⁵² Deze strategie lijkt een kleine meerwaarde te hebben voor de preventie van exacerbaties.⁵³
- De evidentie van doeltreffendheid en gebruiksveiligheid van LABA's bij kinderen, zeker onder de 12 jaar, is beperkter dan bij volwassenen. Het beoordelen van de risico-batenverhouding is dan ook moeilijker.
- COPD: zie 4.1.
- Voor het gebruik van β_2 -mimetica in het kader van tocolyse, zie 6.4.2.
- Geen enkele richtlijn stelt één van de verschillende β_2 -mimetica voor als eerste keuze.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortwerkende β_2 -mimetica: *zo nodig* behandeling van astma en COPD, preventie en behandeling van inspanningsastma, preventie van astmasymptomen ten gevolge van blootstelling aan allergenen.
- Formoterol en salmeterol: ook preventie van inspanningsastma.
- Formoterol, salmeterol en vilanterol: onderhoudsbehandeling van astma (in combinatie met ICS) en van COPD volgens een vast schema.
- Formoterol (+ ICS, zie "Plaatsbepaling"): ook *rescue* medicatie bij astma (*zo nodig*).
- Indacaterol en olodaterol: enkel onderhoudsbehandeling van COPD.
- Salbutamol injecteerbaar: tocolyse en status asthmaticus.

Contra-indicaties

- Voor de contra-indicaties van salbutamol bij i.v. gebruik als tocolyticum: zie 6.4.2.

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening.
- Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren.
- Palpaties, tachycardie, verhoogde bloeddruk, aritmieën (zelden).
- Hypokaliëmie bij hoge doses bij parenterale toediening of na verneveling.
- Zelden: paradoxale bronchospasmen (vooral bij jonge kinderen); tijdelijke verhoogde lactaatspiegel.
- Voor de ongewenste effecten van salbutamol bij tocolyse, zie 6.4.2.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
 - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
 - Voor β_2 -mimetica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
 - Salbutamol, salmeterol en formoterol: de gegevens zijn talrijk en geruststellend.
 - Indacaterol, olodaterol en vilanterol: de gegevens zijn beperkter, en hun systemische absorptie is niet verwaarloosbaar (ongeveer 30%).



- Fenoterol: de gegevens zijn beperkt maar de systemische absorptie is laag.
- Het relaxerende effect van β_2 -mimetica op de baarmoederwand is bij inhalatie veel geringer dan bij systemische toediening, maar voorzichtigheid is toch geboden in verband met mogelijke uterusatonie.
- In geval van systemische toediening of misbruik van de inhalatievormen kort voor de bevalling is er een risico op tachycardie, hypoglykemie of tremor bij de pasgeborene.
- Voor het gebruik van β_2 -mimetica in het kader van tocolyse, zie 6.4.2.
- Borstvoeding
 - De β_2 -mimetica worden slechts in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.
 - Salbutamol wordt al lange tijd gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven, zonder dat er ongewenste effecten werden gemeld bij de zuigelingen.
 - De gegevens over de andere β_2 -mimetica zijn zeer beperkt, maar het is weinig waarschijnlijk dat ze een negatief effect kunnen hebben op de zuigeling.
- Zie 4.1..
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
 - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
 - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verminderd effect van β_2 -mimetica bij associëren met β -blokkers (zeker de niet-selectieve), ook bij gebruik van de β -blokkers in de vorm van oogdruppels (zie 1.5.).
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van middelen die hypokaliëmie uitlokken, bv. diuretica of theofylline.
- Indacaterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Salmeterol is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Vilanterol is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met hyperthyreoïdie of instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen β_2 -mimetica voorzichtig te worden gebruikt.
- Verneveloplossing: elk contact van de oplossing met de ogen vermijden.

Toediening en posologie

- De β_2 -mimetica worden meestal via inhalatie toegediend (zie 4.1.).
- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.



4.1.1.1. Kortwerkende bèta₂-mimetica (SABA's)

4.1.1.2. Langwerkende bèta₂-mimetica (LABA's)

4.1.2. Anticholinergica

Het effect van anticholinergica bij bronchospasme berust vooral op bronchodilatatie door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen, maar ook op protectie tegen allerlei prikkels, dit door blokkeren van de muscarinereceptoren. Deze middelen hebben ook secretieremmende effecten, evenwel klinisch minder relevant.

Er zijn kortwerkende anticholinergica (*short acting muscarinic antagonists* of SAMA's: ipratropium) en langwerkende anticholinergica (*long-acting muscarinic antagonists* of LAMA's: aclidinium, glycopyrronium, tiotropium en umeclidinium).

Plaatsbepaling

- De hinderlijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik van anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*) worden bij toediening via inhalatie grotendeels vermeden.
- Astma:
 - Zie 4.1.
 - SAMA's kunnen een additief bronchodilaterend effect geven bij dit van de kortwerkende β₂-mimetica⁵⁴ (*short acting beta₂-agonists* of SABA's), of kunnen een alternatief zijn in geval van contra-indicatie voor SABA's.⁵⁵ Anticholinergica werken trager dan β₂-mimetica.²⁴
 - Tiotropium in dosisaerosol wordt voorgesteld als *add-on* behandeling bij volwassen patiënten (uitzonderlijk vanaf 6 jaar⁵⁶) met matig tot ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks optimale behandeling met langwerkende β₂-mimetica (LABA's) + inhalatiecorticosteroïden (ICS).⁵² Het effect van toevoegen van tiotropium op het exacerbatierisico is onduidelijk.⁵² Aclidinium en umeclidinium: de behandeling van astma wordt niet opgenomen als indicatie in de SKP van deze middelen.
- COPD:
 - Zie 4.1.
 - Anticholinergica via inhalatie worden vooral gebruikt bij COPD. Ze kunnen alleen gegeven worden of, toegevoegd aan β₂-mimetica, een bijkomend effect geven³¹. LAMA's lijken iets effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico³¹.
 - Glycopyrronium: zie *Folia januari 2019*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortwerkende anticholinergica: symptomatische behandeling van astma en COPD (*zo nodig*).
- Langwerkende anticholinergica: onderhoudsbehandeling van COPD.
- Tiotropium: ook onderhoudsbehandeling van ernstig astma (in combinatie met een ICS + LABA).

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening. Anticholinerge ongewenste effecten zijn onder andere: monddroogte, hartkloppingen, obstipatie, moeilijke mictie, urineretentie (zie *Inl.6.2.3.*).
- De mogelijkheid van ernstige cardiale ongewenste effecten door LAMA's blijft controversieel maar recente gegevens zijn geruststellend; er bestaat echter nog steeds een vermoeden van cardiovasculaire events bij het begin van de behandeling of bij een verhoging van de dosis.⁵⁷
- Zelden: paradoxale bronchospasmen.



Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
 - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
 - Voor anticholinergica wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal.
- Borstvoeding
 - De hoeveelheid anticholinergica die in het plasma van de moeder terechtkomt en de opname via de spijsvertering van het kind zijn zeer laag. Het risico op ongewenste effecten bij het kind is onwaarschijnlijk.
- Zie 4.1.>Plaatsbepaling>Oudere patiënten.
- Oudere patiënten zijn gevoeliger aan anticholinerge effecten en een dosisvermindering kan nodig zijn.
- Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met een onstabiele cardiovasculaire aandoening, geslotenhoekglaucoom, uitgesproken prostaathypertrofie of urineretentie ten gevolge van obstructie t.h.v. de blaashals.
- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
 - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetkamer de voorkeur.
 - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.3.*).
- Umeclidinium is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen vermijden: risico van verergering van geslotenhoekglaucoom, pijn of onaangenaam gevoel in de ogen, visusstoornissen en cornea-oedeem.
- Bij patiënten met hyperthyroïdie of instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen anticholinergica voorzichtig te worden gebruikt (zie rubriek "Ongewenste effecten").
- Voorzichtigheid is geboden bij prostaathypertrofie, obstructie van de blaas of geslotenhoekglaucoom.



Toediening en posologie

- Zie 4.1. i.v.m. de toedieningsvormen voor inhalatie.

4.1.2.1. Kortwerkende anticholinergica (SAMA's)

4.1.2.2. Langwerkende anticholinergica (LAMA's)

4.1.3. Bèta₂-mimeticum + anticholinergicum

Plaatsbepaling

- Zie 4.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Associaties van kortwerkende middelen: *zo nodig* bij astma en COPD.
- Associaties van langwerkende middelen: onderhoudsbehandeling van COPD volgens een vast schema.

Contra-indicaties

- Zie 4.1.1. en 4.1.2..

Ongewenste effecten

- Zie 4.1.1. en 4.1.2..

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 4.1.1. en 4.1.2..
- Zie 4.1.1. en 4.1.2..
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Zie 4.1.1. en 4.1.2..

Bijzondere voorzorgen

- Zie 4.1.1. en 4.1.2..

4.1.4. Inhalatiecorticosteroïden (ICS)

De inhalatiecorticosteroïden (ICS) zijn vooral actief door hun anti-inflammatoire werking, en zijn in het bijzonder doeltreffend bij een eosinofiele ontsteking van de luchtwegen, waargenomen bij astma.

Plaatsbepaling

- Astma:
 - Zie 4.1.
 - Inhalatiecorticosteroïden zijn de basis van de onderhoudsbehandeling.⁵²
 - Systemische toediening van corticosteroïden kan nodig zijn bij een ernstige astma-aanval en bij ernstig astma.⁵⁸
- COPD:
 - Zie 4.1.



- De doeltreffendheid van de ICS is alleen aangetoond bij patiënten met COPD die frequente exacerbaties vertonen.³⁴ Volgens de GOLD-aanbevelingen hebben ze vooral een rol bij COPD-patiënten met een astmatische component en in geval van eosinofilie $\geq 300/\mu\text{L}$.^{59 34}
- Systemische toediening van corticosteroïden kan nodig zijn bij ernstige COPD-exacerbatie.⁶⁰
- Sommige hulpmiddelen stellen ultrafijne partikeltjes vrij, wat een betere longdepositie toelaat; een extra klinisch voordeel van deze vormen is niet bewezen.⁶¹
- Acute laryngitis subglottica (pseudokroep): verneveling van corticosteroïden heeft een bewezen plaats bij ernstige vormen (in combinatie met andere maatregelen); voor minder ernstige vormen wordt orale toediening van corticosteroïden voorgesteld.^{62 63}

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling.
- COPD: onderhoudsbehandeling van bepaalde ernstige vormen van COPD.

Contra-indicaties

- Longtuberculose.

Ongewenste effecten

- Systemische ongewenste effecten (zie 5.4.), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses; bijnierschorsinsufficiëntie bij kinderen is vastgesteld bij dagdoses vanaf 800 μg budesonide of equivalent; andere systemische ongewenste effecten zoals vertraagde groei worden gezien bij lagere doses, en een gering negatief effect op de uiteindelijke lengte is niet uit te sluiten. Bij volwassenen is er mogelijk een verhoogd fractuurrisico.
- Heesheid, faryngitis en orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch; het risico van candidose kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- Verhoogd risico van pneumonie bij gebruik bij COPD.⁶⁴
- Risico op infectie met mycobacteriën.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
 - Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
 - De gegevens over het gebruik van *inhalatiecorticosteroïden* tijdens de zwangerschap zijn talrijk en geruststellend. Er bestaat een teratogeen risico voor de *systemisch* toegediende corticosteroïden, dat moet worden afgewogen tegen de ernst van de astma (zie 5.4.).
- Borstvoeding
 - Inhalatiecorticosteroïden worden slechts in zeer geringe mate systemisch opgenomen en nog minder uitgescheiden in de moedermelk. Het is weinig waarschijnlijk dat het gebruik ervan tijdens de periode van borstvoeding schadelijk is voor het kind.
- Zie 4.1.>Plaatsbepaling>Oudere patiënten.
- Risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, vooral in geval van nierinsufficiëntie: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.



- Bij ouderen is het essentieel om een inhalatiesysteem te kiezen dat aan het individu is aangepast, de juiste inhalatietechniek aan te leren en regelmatig te controleren of het systeem correct wordt gebruikt.
- Bij de keuze van een inhalatiesysteem dient rekening te worden gehouden met de cognitieve status, de hand-longcoördinatie en de inspiratiekracht.
 - Voor het gebruik van een dosisaerosol is een goede hand-longcoördinatie vereist. Bij ouderen met een beperkte cognitieve status of een slechte hand-longcoördinatie heeft een dosisaerosol met voorzetskamer de voorkeur. Bij een verminderde hand-longcoördinatie kunnen ook bepaalde dosisaerosolen met een ademgestuurd doseer-ventiel (Autohaler®) worden gebruikt.
 - Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Budesonide en fluticason zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.) met risico van systemische effecten (o.a. syndroom van Cushing) bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren (onder andere de combinatie van fluticason en ritonavir). Budesonide is daarenboven een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Mometason is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Vooral bij oudere patiënten: risico van systemische ongewenste effecten bij langdurig gebruik van hoge doses, zeker in geval van nierinsufficiëntie: daling van de botdensiteit, cataract, openhoekglaucoom, verdunning van de huid en huidletsels.
- Verneveloplossing: elk contact van de oplossing met de ogen vermijden.

Toediening en posologie

- Het risico van candidose kan worden verminderd door gebruik van een voorzetskamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.
- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van de ernst van de aandoening en het totale behandelingsschema; de dosis wordt ook bepaald door de toedieningsvorm (dosisaerosol met of zonder voorzetskamer, inhalatiepoeder, oplossing of suspensie voor verneveling, zie 4.1.).
- De behandeling wordt meestal gestart aan lage doses, welke eventueel kunnen verhoogd worden rekening houdend met het feit dat de risico-batenverhouding vooral gunstig is bij lage doses.
- Eens de toestand stabiel is, moet getracht worden de dosis te verminderen.

4.1.4.1. Aerosol of poeder

4.1.4.2. Verneveling

4.1.5. Langwerkend bèta₂-mimeticum + inhalatiecorticosteroid (LABA + ICS)

Plaatsbepaling

- Astma:
 - Zie 4.1.



- Associaties van een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) en een inhalatiecorticosteroid (ICS) kunnen gebruikt worden voor de onderhoudsbehandeling van persisterend astma. Eens het astma goed gecontroleerd is, moet overwogen worden de LABA's te stoppen, en verder alleen met ICS te behandelen, de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen, of (enkel voor formoterol) over te stappen naar een on-demand strategie ("zo nodig").²⁴
- COPD:
 - Zie 4.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling bij onvoldoende controle met een ICS alleen. Sommige combinaties met formoterol kunnen ook *zo nodig* gebruikt worden.
- COPD met frequente exacerbaties. Niet alle specialiteiten hebben de indicatie COPD in de SKP.

Contra-indicaties

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

Ongewenste effecten

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

Interacties

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

Toediening en posologie

- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingsschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.
- Zeker bij kinderen moeten de doses LABA + ICS om gecontroleerd astma te bekomen, zo laag mogelijk gehouden worden.

4.1.6. Langwerkend bèta₂-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalatiecorticosteroid (LABA + LAMA + ICS)

Plaatsbepaling

- Astma:
 - Zie 4.1.
 - Tiotropium als dosisaerosol wordt voorgesteld als adjuverende (*add-on*) behandeling bij volwassen patiënten (uitzonderlijk bij patiënten vanaf 6 jaar⁵⁶) met matig tot ernstig astma die slecht onder controle zijn ondanks een optimale behandeling met langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) + inhalatiecorticosteroid (ICS).⁵² Het effect van de toevoeging van tiotropium op het risico van exacerbaties is onduidelijk.⁵² Aclidinium en umeclidinium hebben de behandeling van astma niet als



indicatie in de SKP.

- COPD:
 - *Zie 4.1.*
 - Tritherapie op basis van LABA + LAMA + ICS wordt voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen wanneer ondanks bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS)^{34 35} minstens twee matige of ernstige exacerbaties of een exacerbatie met nood tot hospitalisatie optreden, vooral in geval van eosinofilie $\geq 300/\mu\text{L}$.³⁴ De klinische meerwaarde van tritherapie is onduidelijk: er wordt een lichte daling van het aantal exacerbaties waargenomen, vooral in geval van eosinofilie $> 300/\mu\text{L}$, en een lichte winst op de levenskwaliteit. Er wordt echter ook een verhoogd risico van pneumonie vastgesteld.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Indacaterol + glycopyrronium + mometason: onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen die onvoldoende onder controle zijn met bitherapie.
- De andere combinatiepreparaten: onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD bij volwassenen bij wie bitherapie op basis van ICS+LABA of LAMA+LABA onvoldoende werkzaam is.
- Beclometason + formoterol + glycopyrronium: ook onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen die onvoldoende onder controle zijn met bitherapie.

Contra-indicaties

- *Zie 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.*

Ongewenste effecten

- *Zie 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.*

- *Voir 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.*

Interacties

- *Zie 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.*

4.1.7. Leukotrieenreceptorantagonisten

De leukotrieenreceptorantagonisten hebben zowel anti-inflammatoire als bronchodilaterende eigenschappen.

Plaatsbepaling

- *Zie 4.1.*
- Astma: onderhoudsbehandeling, als alternatief voor inhalatiecorticosteroiden bij milde vormen, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS, en als *add-on* bij ernstigere vormen. Leukotrieenreceptorantagonisten zijn minder doeltreffend dan ICS en er is een risico van zeldzame maar potentieel ernstige neuropsychiatrische ongewenste effecten.^{24 65}
- Montelukast heeft ook de preventie van inspanningsastma als indicatie in de SKP. Er zijn zeer weinig gegevens die deze indicatie onderbouwen.⁶⁶
- Montelukast blijkt bij allergische rinoconjunctivitis (hooikoorts) niet doeltreffender dan de orale H1-antihistaminica.⁶⁷ Er zijn voor montelukast veel minder gegevens; het heeft eventueel een plaats bij patiënten die ook astma hebben (*zie 12.4.1.*). Allergische rinoconjunctivitis wordt niet als indicatie



vermeld in de SKP.

- Leukotriënenreceptorantagonisten hebben geen plaats bij COPD en hebben deze indicatie niet in de SKP.³⁴

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling, preventie van inspanningsgebonden astma.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen met zelden hyperbilirubinemie en hepatitis.
- Zelden: neuropsychiatrische stoornissen zoals abnormale dromen, slapeloosheid, prikkelbaarheid, angst, agitatie, hallucinaties, desoriëntatie, suïcidale gedachten en gedrag, obsessief-compulsieve symptomen, stotteren [zie *Folia de décembre 2019*]; syndroom van Churg-Strauss (systeemvasculitis), vooral geobserveerd bij vermindering van de dosis van de systemisch toegediende corticosteroïden.

Interacties

- Montelukast is een substraat van CYP2C8 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
- De gegevens over het gebruik van montelukast tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

4.1.8. Theofylline

Theofylline werkt vooral door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen en heeft een ontstekingsremmend effect.

Plaatsbepaling

- Zie 4.1.
- Astma: theofylline wordt in uitzonderlijke gevallen nog gebruikt als onderhoudsbehandeling van ernstig astma, vooral wanneer inhalatiecorticosteroïden in associatie met langwerkende β_2 -mimetica via inhalatie of met leukotriënenreceptorantagonisten, onvoldoende resultaat geven.⁵²
- COPD: de rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.³⁴
- Theofylline heeft bij kinderen en ouderen een negatieve risico-batenverhouding vanwege de mogelijke bijwerkingen en de nauwe therapeutisch-toxische marge.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van astma en COPD (maar zie "Plaatsbepaling").

Ongewenste effecten

- **Theofylline is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gastro-intestinale stoornissen, centrale effecten (slapeloosheid, angst, prikkelbaarheid, agitatie), palpaties.



- Vooral bij overdosering (theofyllineplasmaconcentratie > 20 µg/ml), ook metabole effecten zoals hypokaliëmie, hartritmestoornissen, convulsies; overdosering kan fataal aflopen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor keizersnede en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.
- Tijdens de zwangerschap kunnen de plasmaconcentraties van theofylline toenemen, met een risico op overdosering van de moeder.
- Gebruik in het eerste trimester is mogelijk, maar aan het einde van de zwangerschap en tijdens de borstvoeding geeft men best de voorkeur aan een andere behandeling, vanwege het risico op:
 - remmen van de uteruscontracties met verlenging van de arbeid
 - toxiciteit bij de pasgeborene (tachycardie, nervositeit, braken) bij gebruik op het einde van de zwangerschap of tijdens de arbeid, of tijdens de periode van borstvoeding.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat deze middelen een ongunstige risico-batenverhouding en een nauwe therapeutisch-toxische marge hebben.

Interacties

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8*).
- Hoge doses theofylline: verhoogd risico van hypokaliëmie in associatie met β_2 -mimetica (vooral bij parenterale toediening of verneveling).
- Verminderd effect van adenosine.
- Erythromycine kan de plasmaconcentraties van theofylline verhogen.
- Theofylline is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook en versterkt effect bij associëren met ciprofloxacin en norfloxacin (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*). Plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van theofylline.

Bijzondere voorzorgen

- **Er is een nauwe therapeutisch-toxische marge en een grote variatie in metabolisatiesnelheid.**
- Voorzichtigheid is geboden bij zwangerschap, bij kinderen, bij ouderen, bij patiënten met hartaritmieën of andere cardiale aandoeningen, hypertensie, epilepsie, hyperthyreoïdie, ulcus pepticum, of risico van hypokaliëmie.
- Bij hart-, lever- en nierinsufficiëntie moet de dosis gereduceerd worden.
- Voor kinderen bestaan speciale doseringsregels in verband met leeftijd en gewicht.
- Als optimale therapeutische plasmaconcentratie van theofylline wordt traditioneel 10 tot 20 µg/ml genomen, maar een plasmaconcentratie tussen 5 en 15 µg/ml zou even werkzaam kunnen zijn, met minder ongewenste effecten.



4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia

4.2.1. Antitussiva

Plaatsbepaling

- Acute of subacute hoest vereist meestal geen medicamenteuze behandeling. Steeds moet gezocht worden naar de oorzaak van het hoesten; in de meeste gevallen is dit een zelflimiterende acute luchtweginfectie.^{68 69}
- Antitussiva hebben geen zin bij productieve hoest, want de hoest vormt een beschermingsmechanisme wanneer er sputum wordt geproduceerd.⁷⁰
- Chronische hoest (> 8 weken bij volwassenen en dagelijks hoesten gedurende minstens 4 weken bij kinderen⁷¹) kan het gevolg zijn van blootstelling aan tabaksrook, van de inname van sommige geneesmiddelen (bv. ACE-inhibitoren), van pathologie in het neus-keel-oorgebied of van de longen, van gastro-oesofageale reflux of van een overgevoeligheid van de hoestreflex. Bij obstructieve longaandoeningen is de hoest dikwijls het gevolg van de luchtwegobstructie, en zijn bronchodilatoren en/of inhalatiecorticosteroïden aangewezen.⁷²
- De werkzaamheid van antitussiva bij droge hoest is onvoldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Codeïne, dextromethorfan en noscapine als antitussiva werden beperkt onderzocht.⁷³ Over de andere antitussiva bestaan weinig tot geen gegevens.
- Antitussiva bij kinderen [*zie de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van april 2013 en juni 2015*].
 - Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, en zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar.
 - Voor oudere kinderen dient de arts te beslissen, maar gezien het gebrek aan onderbouwing en het risico van ernstige ongewenste effecten lijkt het niet wenselijk antitussiva te geven.
 - Men moet de ouders van hoestende kinderen wijzen op het feit dat hoestremming de alarmtekens van pneumonie en andere ernstige verwikkelingen kan maskeren.⁷⁰
 - De extrapolatie van de doses voor volwassenen naar kinderen is niet onderbouwd en specifieke doseringsstudies bij kinderen ontbreken meestal.
- Codeïne en derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorphine)
 - Codeïne is een prodrug die gemetaboliseerd wordt tot morfine.
 - Deze antitussiva kunnen aanleiding geven tot misbruik. Alle codeïnepreparaten zijn sinds 2013 voorschriftplichtig.
 - Codeïne kan ook als magistrale siroop voorgeschreven worden: “Suikervrije siroop voor volwassenen met 15 mg codeïnefosfaat/5 ml TMF”.
 - Codeïne wordt ook gebruikt als analgeticum (*zie 8.3*).
- Dextromethorfan heeft een aantal opioïde-achtige kenmerken maar is ook een NMDA-receptorantagonist (zoals ketamine). Misbruik van dextromethorfan om psychotrope effecten te bereiken is beschreven, vooral bij adolescenten (*zie Folia augustus 2019*).
- Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten neemt toe.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-productieve hoest (droge hoest), maar zie Plaatsbepaling.

Contra-indicaties

- **Alle antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar** en zijn af te raden bij kinderen tot 12 jaar.
- Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorphine zijn gecontra-indiceerd bij kinderen tot 12 jaar en af te raden



bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar met ademhalingsproblemen.

- Acute astma-aanval, ademhalingsinsufficiëntie.
- Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine: ook deze van de opioïden (zie 8.3.).
- Codeïne en ethylmorphine: ook vrouwen die borstvoeding geven, ultrarapid metabolizers voor CYP2D6.
- Dextromethorfan: ook associatie met MAO-inhibitoren, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol, kamfer) bevatten, zijn gecontra-indiceerd bij kinderen <30 maand en bij kinderen met antecedenten van epilepsie of koortsstuipen. Ook deze zogenaamd "natuurlijke" hoestmiddelen zijn af te raden onder de leeftijd van 12 jaar.
- De website "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl" beoordeelt codeïne als "te vermijden" bij cirrose.

Ongewenste effecten

- Bij ouderen en kinderen komen meer ernstige ongewenste effecten voor, ook bij gebruikelijke doses.
- Duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen.
- Afhankelijkheid: zelden bij normaal gebruik maar misbruik is mogelijk vooral bij codeïne en dextromethorfan.
- Codeïne en derivaten: ook slaperigheid en sedatie; respiratoire depressie (bij overdosis).
- Dextromethorfan, noscapine: ook excitatie, verwardheid, ataxie en respiratoire depressie bij overdosering.
- Cloperastine: ook anticholinerge effecten (zie Inl.6.2.3.).
- Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol) bevatten: neurologische problemen, in het bijzonder convulsies; anale of rectale letsels. Bij hoge doses risico van gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, ademhalingsproblemen.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Het gebruik van antitussiva met opioïde eigenschappen (codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine) op het einde van de zwangerschap en tijdens de bevalling, kan bij de pasgeborene leiden tot respiratoire depressie en ontweningsverschijnselen.**
- **Codeïne en ethylmorphine zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding:** met codeïne zijn ernstige problemen bij het kind beschreven indien de moeder een *ultrarapid metabolizer* van codeïne is.
- Noscapine en dextromethorfan mogen kortstondig worden gebruikt tijdens zwangerschap of borstvoeding.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risicobatenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorphine, en in mindere mate dextromethorfan en noscapine: overdreven sedatie en respiratoire depressie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Dextromethorfan: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotoninerge werking (zie Inl.6.2.4.).
- Codeïne (prodrug), dextromethorfan, dihydrocodeïne en ethylmorphine (prodrug) zijn substraten van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met onder andere vertraagde omzetting van codeïne en ethylmorphine tot morfine bij associëren met een CYP2D6-inhibitor.
- Noscapine is een inhibitor van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

Bijzondere voorzorgen

- Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect; voorzichtigheid is geboden bij patiënten met



leverinsufficiëntie omwille van een verhoogd risico van coma.

4.2.2. Mucolytica en expectorantia

Plaatsbepaling

- Het nut van mucolytica en expectorantia bij hoest staat niet vast, noch bij kinderen, noch bij volwassenen.
- Voor mucolytica en expectorantia bij kinderen, zie *de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2013*.
 - Acetylcysteïne, carbocysteïne en broomhexine zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.
 - Guaifenesine is gecontra-indiceerd onder de leeftijd van 6 jaar.
- Het nut van mucolytica en expectorantia, in de preventie van exacerbaties bij COPD, is niet duidelijk onderbouwd. Er werd een zeer beperkt effect gevonden, maar deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren omdat de gepubliceerde studies heel wat methodologische beperkingen kennen.³⁴
- Bij specifieke indicaties zoals mucoviscidose en beademing kunnen mucolytica via inhalatie of via instillatie in de trachea nuttig zijn.^{74 75}
- Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten is groter. Sinds 2020 zijn de samengestelde preparaten tegen hoest en verkoudheid uit de handel genomen. Deze beslissing van het FAGG is niet van toepassing op samengestelde hoestpreparaten op basis van planten die vergund blijven op basis van “traditioneel gebruik”.
- Dornase alfa vermindert de viscositeit en de adhesiviteit van de fluïmen bij mucoviscidose.⁷⁴ Het werd niet bestudeerd bij bronchiëctasieën van andere oorsprong.⁷⁶
- Acetylcysteïne wordt intraveneus gebruikt bij acute intoxicatie met paracetamol (zie 20.1.1.7).⁷⁵

Indicaties (synthese van de SKP)

- Aandoeningen van de bovenste luchtwegen met productieve hoest.
- Acetylcysteïne: ook acute paracetamolintoxicatie.
- Dornase alfa: mucoviscidose.

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 2 jaar.
- Guaifenesine: kinderen jonger dan 6 jaar.
- Erdosteïne: ook ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen bij orale toediening.
- Acetylcysteïne: ook allergische reacties (tot angio-oedeem en bronchospasme) bij intraveneuze toediening bij acute intoxicatie met paracetamol.
- Ambroxol en broomhexine: zelden ook anafylactische reacties en ernstige huidreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
 - Acetylcysteïne en dornase alfa kunnen tijdens de zwangerschap worden gebruikt.
 - Broomhexine kan in het 2e en 3e trimester worden gebruikt.
 - Voor de andere mucolytica is er onvoldoende informatie beschikbaar.
- Borstvoeding
 - Acetylcysteïne, dornase alfa en broomhexine zijn waarschijnlijk veilig tijdens de borstvoeding.
 - Voor carbocysteïne is er onvoldoende informatie beschikbaar.



- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat de risicobatenverhouding ongunstig is.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij (antecedenten van) ulcus pepticum.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Posologie

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen bij hoesten en fluimen en in de preventie van exacerbaties bij COPD, wordt geen dosering gegeven.

4.2.2.1. Cysteïnedderivaten

4.2.2.2. Broomhexine

4.2.2.3. Dornase alfa

4.2.2.4. Diverse mucolytica en expectorantia

4.2.3. Preparaten op basis van planten

Dit hoofdstuk betreft preparaten op basis van planten, vergund op basis van “traditioneel gebruik” [zie *Folia april 2011*].

Posologie

- Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid en de veiligheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen

4.3.1. Respiratoire analeptica

4.3.1.1. Doxapram

Plaatsbepaling

- Doxapram heeft slechts een zeer beperkte plaats, bv. bij postoperatieve respiratoire insufficiëntie.⁷⁷

4.3.1.2. Coffeïne

Plaatsbepaling

- Coffeïne wordt gebruikt bij apneu bij de prematuur, hoofdpijn na durale punctie en postoperatieve apneu (dit laatste niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cafeine Sterop®: hoofdpijn na een durale punctie.
- Gencebok®: primaire apneu bij premature pasgeborenen.



4.3.2. Surfactantia

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en profylaxe van respiratoire insufficiëntie van de pasgeborene (hyaliene membranenziekte).⁷⁸

4.3.3. Geneesmiddelen bij pulmonaire fibrose

Nintedanib is een inhibitor van meerdere tyrosinekinasen.

Pirfenidon is een immunosuppressivum met antifibrotische en anti-inflammatoire eigenschappen.

Plaatsbepaling

- Een lichte vertraging in de afname van de longfunctie (spirometrische criteria) is waargenomen met deze geneesmiddelen. Pirfenidon en nintedanib verminderen waarschijnlijk de mortaliteit.^{79 80}

Indicaties (synthese van de SKP)

- Idiopathische pulmonaire fibrose.
- Nintedanib: ook bepaalde vormen van diffuse interstitiële longziekte.

Contra-indicaties

- Nintedanib: **zwangerschap**, pinda- of soja-allergie (SKP).
- Pirfenidon: angio-oedeem bij eerder gebruik van pirfenidon, gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (zie rubriek Interacties), ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Nintedanib: diarree, stijging van de leverenzymen, bloeding en trombo-embolie; zelden ernstige leverschade, aneurysma en aortadissectie.
- Pirfenidon: gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid, levertoxiciteit (met soms fatale afloop) en hematologische toxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- Nintedanib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- Pirfenidon: wegens een gebrek aan gegevens is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Pirfenidon is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*); plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van pirfenidon. Volgens het SKP is gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (krachtige CYP1A2-remmer) gecontra-indiceerd.

Bijzondere voorzorgen

- Nintedanib: controle van de leverfunctie en de bloeddruk.
- Pirfenidon: controle van de leverfunctie voor en tijdens de behandeling.



Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-13)
2. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>History and examn>Risk Factors*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/history-exam> (geraadpleegd op 2023-10-13)
3. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>Criteria*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/criteria> (geraadpleegd op 2023-10-13)
4. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Follow Up>Monitoring*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/monitoring> (geraadpleegd op 2023-10-13)
5. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Approach>Treatments with limited or no evidence*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-13)
6. **Dynamed**, *Wheezing in Children - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/wheezing-in-children-approach-to-the-patient#MANAGEMENT> (geraadpleegd op 2023-10-13)
7. **Dynamed**, *Asthma Exacerbation in Adults and Adolescents>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-exacerbation-in-adults-and-adolescents#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2023-10-13)
8. **BMJ Best Practice**, *Asthma in children>Management>Treatment Algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/782/treatment-algorithm#!> (geraadpleegd op 2023-10-13)
9. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Treatment Algoritms*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-13)
10. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-15)
11. **Global Initiative for Asthma**, *Global Strategy for Asthme Management and Prevention (GINA 2023) Full Report*, 2023
12. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach> Exercise-induced bronchoconstriction*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-13)
13. **Dynamed**, *Exercise-Induced Bronchoconstriction>Management>Management Overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/exercise-induced-bronchoconstriction#GUID-FF4E3444-F679-42BC-A421-5EBC5806B78E> (geraadpleegd op 2023-10-13)
14. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management, Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-13)
15. **Amrol D. J.**, *How Does Single Maintenance and Reliever Therapy Fare in the Real World?*, *NEJM J Watch*, 2022
16. **Rédaction Prescrire**, *Asthme modéré à sévère non contrôlé*, *La Revue Prescrire*, 2023
17. **Crossingham I. ; Turner S. ; Ramakrishnan S. ; Fries A. ; Gowell M. ; Yasmin F. ; Richardson R. ; Webb P. ; O'Boyle E. ; Hinks T. S. C.**, *Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013518.pub2>
18. **Crossingham Iain ; Turner Sally ; Ramakrishnan Sanjay ; Fries Anastasia ; Gowell Matthew ; Yasmin Farhat ; Richardson Rebekah ; Webb Philip ; O'Boyle Emily ; Hinks Timothy Stopford Christopher**, *Combination fixed-dose β agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review*, *BMJ Evid Based Med*, 2022, <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/27/3/178.full.pdf>
19. **Schofield Pat**, *The Assessment of Pain in Older People: UK National Guidelines*, *Age and Ageing*, 2018, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afx192>https://watermark.silverchair.com/afx192.pdf?token=AQECAHI208BE49Oan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAcIwggG-BgkqhkiG9w0BBWagggGvMIIBqWIBADCCAAQGCSqGSIb3DQEHAQAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMen55zLYbYKEn5qM_AgEQgIIBdcPi4FvCt1AG3AKylail0mv6FH08AbcEstzu1b5R0RsdC_u57PnHgkktvZ8KC82vDN67y4-jLIcBIK9kZITJqqz6qqyMFIP_KNe-ML5n8AafQsjAKfhLoav7dYPkjk6SEDIyMlePa-t3kPq_NtV_sBXIDFprvoHILpXsSCQuFhWSZbvRxQFZln95EJxbFLsMOOwISNZolzm5_0YLLiyQzh7MAKF_bfID



TGk3BEt4mo_22PzS5-UBz4nAd64funUjHRb_E2Qqg2mY6HmNXvRU9_JFwSjnpS3Boq7yxrzK2fv_cicqw-
_Nj0LIPfi6l7shpIUthZ99gSdvh9ql0dZj1qD-
3WkibYIUslzcOt5lEAmqQPeVRC7GSPgKdeKNtCLicvqwWPL3C16pOMWwM--
MrRnhPJeBB89susBl7dL8WvFuKDbTq0us6Kmh1lA2jEqB49L3MWqnrMHLB4451edDYO5sQ3psq58OR8MIW
ft-1iaxUgHq8

20. **Bottema J. W. ; Bourma M. ; Broekhuizen L. ; Et al.,** *Astma bij volwassenen*, NHG, 2020
21. **BMJ Best Practice,** *Acute asthma exacerbation in adults>Diagnosis>Recommendations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/diagnosis-recommendations>
22. **Dynamed,** *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Management Overview*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (geraadpleegd op 2023-10-16)
23. **Dynamed,** *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Dosing>Dose Comparisons*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#LOWER> (geraadpleegd op 2023-10-15)
24. **BMJ Best Practice,** *Asthma in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-19)
25. **Dynamed,** *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Global Initiative for Asthma (GINA) Stepwise Medication Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (geraadpleegd op 2023-10-16)
26. **BMJ Best Practice,** *Asthma in adults>Management>Approach> National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm F: Pharmacological treatment of chronic asthma in adults aged 17 and over. 2017 [internet publication]; used with permission*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-16)
27. **Dynamed,** *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Triple Combination Therapy*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (geraadpleegd op 2023-10-16)
28. **Oba Y. ; Anwer S. ; Maduke T. ; Patel T. ; Dias S.,** *Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36472162>
29. **Dynamed,** *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide Antibiotics*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (geraadpleegd op 2023-10-16)
30. **BMJ Best Practice,** *Asthma In Adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-16)
31. **BMJ Best Practice,** *COPD>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-16)
32. **Dynamed,** *COPD>Management>Medications>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Recommendations*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/copd#MEDICATIONS> (geraadpleegd op 2023-10-16)
33. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,** *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2024)-Full Report*, 2023
34. **BMJ Best Practice,** *COPD>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-16)
35. **Burge Angela T ; Cox Narelle S ; Abramson Michael J ; Holland Anne E,** *Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297320>
36. **Yang I. A. ; Ferry O. R. ; Clarke M. S. ; Sim E. H. ; Fong K. M.,** *Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2023,



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36971693>
37. **Dynamed**, COPD>Management>Medications>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Recommendations>GOLD Medication Algorithms, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/copd#MEDICATIONS> (geraadpleegd op 2023-10-16)
 38. **Feldman William B. ; Avorn Jerry ; Kesselheim Aaron S. ; Gagne Joshua J.**, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers*, JAMA Internal Medicine, 2023, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1245>https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2804685/jamainternal_feldman_2023_oi_230026_1683309170.6501.pdf
 39. **Fukuda N. ; Horita N. ; Kaneko A. ; Goto A. ; Kaneko T. ; Ota E. ; Kew K. M.**, *Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub3>
 40. **van Geffen W. H. ; Tan D. J. ; Walters J. A. E. ; Walters E. H.**, *Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011600.pub3>
 41. **Herath Samantha C ; Normansell Rebecca ; Maisey Samantha ; Poole Phillippa**, *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188>
 42. **Ni Wentao ; Shao Xiaodi ; Cai Xuejiu ; Wei Chuanqi ; Cui Junchang ; Wang Rui ; Liu Youning**, *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis*, PLoS One, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812085>
 43. **Dynamed**, *Acute Exacerbation of COPD>Diagnosis>Blood Tests*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/acute-exacerbation-of-copd#GUID-FAA40DAF-2ABD-4882-B84D-F0F0FAC14559> (geraadpleegd op 2023-10-17)
 44. **BMJ Best Practice**, *Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-17)
 45. **error : authors is missing**, *Oxygen Delivery*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/procedure/oxygen-delivery-16#GUID-2329B9D6-E438-44A0-B78F-AAAB8F2B6F3D> (geraadpleegd op 2025-02-20)
 46. **The Medical Letter**, *Nalmefene Nasal Spray (Opvee) for Reversal of Opioid Overdose*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2023
 47. **Verberkt Cornelia A. ; van den Beuken-van Everdingen Marieke H. J. ; Schols Jos M. G. A. ; Hameleers Niels ; Wouters Emiel F. M. ; Janssen Daisy J. A.**, *Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial*, JAMA Internal Medicine, 2020, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3134>https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2769373/jamainternal_verberkt_2020_oi_200048_1601661062.79677.pdf
 48. **Ekstrom M. P. ; Bornefalk-Hermansson A. ; Abernethy A. P. ; Currow D. C.**, *Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study*, BMJ, 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24482539>
 49. **Moore Anna ; Hylton Hannah ; Long Alex ; Patel Irem**, *Managing COPD exacerbations in primary care*, Drug Ther Bull, 2024, <https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/7/102.full.pdf>
 50. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>recommendations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/management-recommendations> (geraadpleegd op 2023-10-17)
 51. **Dynamed**, *Acute Exacerbation of COPD>Overview and Recommendations>Management>Site of Care*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/acute-exacerbation-of-copd#GUID-9F7E4C56-C615-4F50-B912-1523AD8CA3CC> (geraadpleegd op 2023-10-17)



52. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-17)
53. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Long-Acting Beta-2 Agonists (LABAs)*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (geraadpleegd op 2023-10-19)
54. **Dynamed**, *Ipratropium for Acute Asthma in Adults and Adolescents>Overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/ipratropium-for-acute-asthma-in-adults-and-adolescents> (geraadpleegd op 2023-10-19)
55. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Anticholinergic Agents*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#ANTICHOLINERGIC_AGENTS (geraadpleegd op 2023-10-19)
56. **BMJ Best Practice**, *Asthma in children>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/782/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-19)
57. **Huang Wei-Ching ; Yang Avery Shuei-He ; Tsai Daniel Hsiang-Te ; Shao Shih-Chieh ; Lin Swu-Jane ; Lai Edward Chia-Cheng**, *Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events: nationwide case-case-time-control study*, **BMJ**, 2023, <https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2023-076045.full.pdf>
58. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-19)
59. **GOLD**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [internet publication]*, <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (geraadpleegd op 2023-10-19)
60. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-19)
61. **Dynamed**, *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Efficacy>Comparative Efficacy of Different Inhaled Corticosteroids*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#COMPEFFICS> (geraadpleegd op 2023-10-19)
62. **BMJ Best Practice**, *Croup>Management>Approach (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/681/management-approach>
63. **De Bont E. G. P. M. & #13; Grevling ; Et al.**, *NHG-Standaard Acuut Hoesten (M78)*, **NHG**, 2024
64. **Rédaction Prescrire**, *Corticoides inhalés et BPCO : infections pulmonaires*, **La Revue Prescrire**, 2024
65. **Dynamed**, *Antileukotrienes for Asthma in Adults and Adolescents>Overview*, 2023
66. **error : authors is missing**, *Exercise-Induced Bronchoconstriction>Management>Medications>Leukotriene Antagonists (LTRA)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/exercise-induced-bronchoconstriction-1#LEUKOTRIENE_ANTAGONISTS (geraadpleegd op 2024-02-17)
67. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-19)
68. **Dynamed**, *Cough - Approach to the Patient>overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/cough-approach-to-the-patient#GUID-A44CE183-4BB7-456E-8F22-596B25DE3F76> (geraadpleegd op 2023-10-19)
69. **Peter J Gill ; Igbo J Onakpoya ; Francine Buchanan ; Kathryn A Birnie ; Ann Van den Bruel**, *Treatments for cough and common cold in children*, **BMJ**, 2024, <https://www.bmj.com/content/bmj/384/bmj-2023-075306.full.pdf>
70. **Dynamed**, *Cough - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/cough-approach-to-the-patient#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2023-10-19)
71. **BMJ Best Practice**, *Assessment of Chronic Cough>Summary (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/69?q=Assessment%20of%20chronic%20cough>
72. **Dynamed**, *Cough - Approach to the Patient>Differential Diagnosis>Chronic Cough*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/cough-approach-to-the-patient#GUID-A44CE183-4BB7-456E-8F22-596B25DE3F76>



- com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/cough-approach-to-the-patient#GUID-A168A75B-7E6B-41F5-AD9A-93605BE871D3 (geraadpleegd op 2023-10-19)
73. **Smith S. M. ; Schroeder K. ; Fahey T.**, *Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420096>
74. **BMJ Best Practice**, *Cystic fibrosis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/403/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-19)
75. **Dynamed**, *Acetylcysteine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/acetylcysteine> (geraadpleegd op 2023-10-19)
76. **BMJ Best Practice**, *Bronchiectasies>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1007/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-19)
77. **Dynamed**, *Doxapram>Dosing/Administration*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/doxapram> (geraadpleegd op 2023-10-19)
78. **Dynamed**, *Management of Respiratory Distress Syndrome (RDS) of the Newborn>Surfactant*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-respiratory-distress-syndrome-rds-of-the-newborn#GUID-34DBAEDE-1FA9-4B30-86DC-C9A969B353B1> (geraadpleegd op 2023-10-19)
79. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic pulmonary fibrosis>Approach (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/446/management-approach>
80. **Maher Toby M.**, *Interstitial Lung Disease: A Review*, JAMA, 2024, <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669> | <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817849> | https://watermark.silverchair.com/jama_maher_2024_rv_240008_1713178801.89657.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA08wggNLBgkqhkiG9w0BBwaggM8MIIDOAlBADCCaZEGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMj3bEKdGWJLdVYfETAgEQgIIDArFjrFQ3imK3T0ajADhszC3Fet1uKqI8VOCdbZ6je5JJYVfkl4yoXmtRlF3ISMBJAJCZ6eLXPdZ9RXfvByYxR5h7qVsKn9z6VwG_NtJ51yFllcMkQP6w_8rLxiThHzqJULzQfmLRey-LCmLwRrSOHJWSc46njt3Z99x5kFsjRnWweaQPbKkGI96UTR5zs7Se5_P4-Pq4GbbdGW0GklqC0AS23H9Z-U_rppwU46bFNmfRA--wrmvJZDN-Nkrm5Cv9Uxa6jK7WRzFccWo4JLBYvJuxEWCbteoMI5TkbdBffKoNvFXIx825WmBF5Jt0FYAhziNqdbx9OCeUvgVlMn2MRLtQH6DK2g1BC-CnKPXptZ1CaLk8f5gvWv7V5_FyDvg7RgSuRx547v46oQfheUBF7BjRkXE-79mYztQqDnb2q4OB4Ku80oj27ufxAX4QFkIM_rGFeVWv8ZUB9SKLlorxtYLL6TSIKFsuyxS9pSwWbAzWv07z231marmXnFPnfY7SXeyErUFjrjzEQz5XufyWeuHfs5jM4DdDE_ACQo_l52AbOzaEpaK2QT1_L_wuj6zjPZL8qwTYCdnvQ8PU86HX4gvnr3aWUNJOE5WBYIgD82QqUiiW9hAqe7slxTAhSLjzEfGs2boPkHXssAQs0sHlGFyhafQGWKAAHhYWg1KjSsrC2T3WSDOp8ZDzGcXBdewCYW70Zn0fQkaO-4R8d6M-UWvtSw7AxdFOFk6elilkor8Cxsu7r1P6YhMh6A52kWRrGjUVZ49AZlbrsNtr11ddP4Hd_8pyGzWR_wsr4P-supsgPnP_NQOYSJSoCpQZFBQUmDAIHdBPQxKEXBBZxIBt2g4AQtnh2Esj89nioJ9a8zCbTwLxDNCmj-KT3lpC-cV8GKnYJYK3NCIM5LCQhCCcSyb3afmxNL7arVuX42EftXdZPmAUdFegW8g12B2Kj-JX9XxXuAUIVSLbZyDbO8TB5LNRFRcn4zuhtb-wDww3_Z7XI3aLJ3bGniPS56ICYIBHmc