

Inhalatoren voor de behandeling van astma en COPD

L. van Duin

Nr 3 | 2017 (51) | Pagina 25-33 | Thema-artikel

Tags

dosisaerosol poederinhalator vernevelaar voorzetkamer β 2-sympathicomimetica parasymphaticolytica corticosteroiden

Dit artikel is het resultaat van een wetenschappelijke stage die de heer L. van Duin in het kader van zijn masteropleiding 'Molecular and Cellular Life Sciences' aan de Universiteit Utrecht heeft gevolgd op het redactie bureau van het Geneesmiddelenbulletin. Het artikel is onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie tot stand gekomen.

CME-toets

Bij de hoofdartikelen horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTvG CME).

[Maak toets](#)

Geneesmiddelen tegen astma en COPD worden vooral gebruikt via inhalatoren om een lokale werking te verkrijgen. Het aantal verschillende in Nederland verkrijgbare inhalatoren is zeer uitgebreid, waarbij de zorgverlener slechts in beperkte mate betrouwbare hulpmiddelen heeft om een onderbouwde keuze te kunnen maken voor één van deze inhalatoren. Dit artikel geeft achtergrondinformatie en een overzicht van het wetenschappelijke bewijs over de bijdrage die inhalatoren leveren aan de werkzaamheid en bijwerkingen van geneesmiddelen tegen astma en COPD ([Gebu 2017; 51: 25-33](#)).

Inleiding

Astma bronchiale en chronische obstructieve longziekte (COPD) zijn beide chronische longaandoeningen. Astma wordt gekenmerkt door aanvalsgewijze luchtwegobstructie door allergische en niet-allergische prikkels,¹ bij COPD bestaat een niet volledig reversibele en in het algemeen progressieve luchtwegobstructie door een chronische ontsteking.² In Nederland zijn meer dan 600.000 patiënten met de diagnose COPD,³ de prevalentie van astma in de huisartsenpraktijk is ongeveer 610.000 patiënten (35 per 1.000 pat.).¹ ⁴ De medicamenteuze behandeling bestaat uit geneesmiddelen die voornamelijk via inhalatoren lokaal worden toegediend.¹ ²

De inhalatiemiddelen zijn onder te verdelen in drie categorieën, te weten dosisaerosolen (pressurized metered dose inhaler, pMDI), poederinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) en vernevelaars (nebulizers). In advertenties en in de productinformatie wordt vaak aanspraak gemaakt op voordelen van een bepaald type inhalator. Zelden wordt echter verwezen naar gerandomiseerd onderzoek waarin deze beweringen worden onderbouwd en waarin wordt aangegeven in welke mate deze voordelen bijdragen aan de werkzaamheid van het geneesmiddel. In Nederland werd in 2015 door ongeveer twee miljoen patiënten inhalatiemedicatie gebruikt. Daarvan kregen ongeveer 450.000 patiënten ook een voorzetkamer en 32.500 een vernevelapparaat.⁵ De verstrekkingscijfers van inhalatoren worden onder meer beïnvloed door het preferentiebeleid van zorgverzekeraars. Patiënten die door dit beleid een andere inhalator moeten gaan gebruiken ondervinden daarbij naar eigen zeggen meer problemen dan patiënten die dezelfde inhalator blijven gebruiken.⁶

In [Gebu 2016; 50: 15-22](#) is aandacht besteed aan de werkzaamheid van combinatiepreparaten van luchtwegverwijders bij de

behandeling van COPD. De mate waarin het type inhalator bijdraagt aan de werkzaamheid van geneesmiddelen werd tot nu toe echter niet besproken. In dit hoofdartikel zal worden ingegaan op de mate waarin de verschillende inhalatoren bijdragen aan de werkzaamheid en het ontstaan van bijwerkingen van geneesmiddelen bij astma en COPD. Aan de orde komen de kenmerken en de eigenschappen van de verschillende inhalatoren, de eisen waaraan een inhalator moet voldoen voordat deze op de markt mag worden gebracht, onderzoek naar de verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen tussen inhalatoren met hetzelfde geneesmiddel, en de 'recalls' ofwel terugroepingen en veiligheidswaarschuwingen bij inhalatoren. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

Begrippenlijst.

COPD. 'Chronic obstructive pulmonary disease' ofwel chronisch obstructieve longziekte.

pMDI. Pressurized metered dose inhaler, dosisaerosol-inhalator.

DPI. Dry powder inhaler, poederinhalator.

SMI. Soft mist inhaler, een dosisaerosol zonder drijfgas.

PEFR. De maximale luchtsnelheid van de uitademing (peak expiratory flow rate).

FEV₁. Het geforceerde expiratoire volume in één seconde, de hoeveelheid lucht die na een maximale inademing in één seconde met kracht kan worden uitgeademd.

FVC. Geforceerde expiratoire vitale capaciteit, de totale hoeveelheid lucht die na een maximale inademing met kracht kan worden uitgeademd.

Eigenschappen van de inhalatoren

Soorten inhalatoren en hulpstukken. In de literatuur worden veelal zowel de inhalatoren met het geneesmiddel in poedervorm als vloeistof aerosolen genoemd. In dit artikel wordt gesproken van een dosisaerosol als het geneesmiddel in de vorm van een vloeistof in de inhalator aanwezig is en van een poederinhalator wanneer het geneesmiddel als vaste stof in de inhalator aanwezig is.

Dosisaerosol (pressurized metered dose inhaler, pMDI). Bij deze inhalator bevindt het geneesmiddel zich in oplossing of suspensie (een verdeling van een vaste stof over een vloeistof) in een busje met drijfgas. Bij het gebruik van de inhalator komt een afgemeten hoeveelheid geneesmiddel vrij die wordt verstoven door het drijfgas. Drijfgassen zijn sinds het begin van deze eeuw inerte fluorkoolwaterstoffen. De ozonlaag aantastende gechloroerde fluorkoolwaterstoffen (cfk's) komen in Nederland niet meer in deze inhalatoren voor.⁷

Een dosisaerosol met een alternatieve verstuiwingsmethode zonder drijfgassen is de zachtmistinhalator (soft mist inhaler, SMI). Een mechaniek zet de vloeistof in de inhalator onder druk. Als op de ontspanner wordt gedrukt wordt de vloeistof door een filter geperst en verneveld.⁷

Poederinhalator (dry powder inhaler, DPI). Het geneesmiddel is beschikbaar in een fijne poedervorm, eventueel op dragers, zoals lactose. Door in te ademen via de inhalator komt het geneesmiddel via de inademing in de luchtwegen. Het geneesmiddel wordt door de energie van de inademing vrijgemaakt van de drager. Hoe sterker de inademing, hoe meer kleinere deeltjes ontstaan, maar dit hangt ook af van het type inhalator. Binnen de poederinhalatoren wordt een verdeling gemaakt in de 'unit-dose'-inhalatoren, in de vorm van capsules (één inhalatie per capsule) of een blister met één inhalatie per vakje, of poederinhalatoren met meerdere doses in een busje (multi-dose).⁷

Vernevelaar (nebulizer). Het geneesmiddel bevindt zich in een oplossing die wordt verneveld door middel van ultrasoongeluid of perslucht. De vernevelde oplossing wordt vervolgens ingeademd via een mondkapje. Het apparaat heeft een aanzienlijke grootte en wordt meestal in de kliniek of thuis gebruikt omdat het lastig is mee te nemen.⁷

Voorzetkamer (spacer). Voorzetkamers worden gebruikt om inhalatie via een dosisaerosol te vergemakkelijken. Het is een holle cilinder die tussen de dosisaerosol en de mond wordt geplaatst. Meestal zit er een ventiel aan de kant van de mond, waarmee door de mond in en uit kan worden geademd, maar de uitgeademde lucht niet in de voorzetkamer terecht komt. Voor kinderen en ook voor ouderen kan een masker op het mondstuk worden geplaatst zodat het bijvoorbeeld zelfs bij zeer jonge kinderen mogelijk is een dosisaerosol toe te passen.⁷

Eigenschappen. De vraag welk type inhalator voor welke patiënt het meest geschikt is kan niet eenduidig worden beantwoord en hangt onder meer af van waar het geneesmiddel zijn werking zou moeten uitoefenen, de deeltjesgrootte van de aerosol of het

poeder, de snelheid van inademen en bij de poederinhalatoren ook de luchtweerstand in de inhalator.

Geneesmiddel. Bij astma en COPD worden drie typen geneesmiddelen toegepast: de β_2 -sympathicomimetica en de parasympathicolitica, beide luchtwegverwijders, en de ontstekingsremmende corticosteroïden. De luchtwegverwijders hebben hun belangrijkste werking in het bovenste deel van de luchtwegen waar zich de gladde spiercellen bevinden. Voor de ontstekingsremmende werking van corticosteroïden is het van belang dat deze over de gehele luchtwegen worden verdeeld, waarbij bij COPD de perifere luchtwegen meer zijn aangedaan en een betere perifere werking is gewenst^{8 9}

Verdeling over de luchtwegen.

De luchtwegen bestaan uit ongeveer 23 vertakkingen, waarbij de laatste zeven vertakkingen tot de perifere luchtwegen worden gerekend. 95% van het longoppervlak bevindt zich in dit laatste gedeelte. Zelfs wanneer een geneesmiddel goed doordringt tot in de perifere luchtwegen zal de concentratie door het enorme oppervlak sterk dalen⁹

In de orofarynx ofwel de mond- en keelholte, en de eerste zeven vertakkingen van de luchtwegen slaan deeltjes door de snelheid van de ingeademde lucht neer door botsing met de wand van de luchtwegen. In de volgende zeven vertakkingen vindt afzetting plaats door bezinking (sedimentatie), de perifere luchtwegen worden bereikt door diffusie⁹ Door na de inhalatie even de adem vast te houden zou de tijd voor bezinking en diffusie toenemen en er meer geneesmiddel in de longen achterblijven.^{10 11}

Deeltjesgrootte. Grote aerosol- of poederdeeltjes slaan door de zwaartekracht gemakkelijker neer in de orofarynx en bovenste luchtwegen en geven door inslikken een hoger risico op systemische bijwerkingen. Te kleine deeltjes slaan minder goed neer en worden gemakkelijker weer met de uitademingslucht naar buiten getransporteerd. In onderzoek waarbij 12 patiënten met lichte tot matige astma radioactief gemerkt *salbutamol* inhaleerden is met behulp van scintigrafie uit longfoto's gevonden dat aerosoldeeltjes rond de anderhalf μm verder in de perifere luchtwegen penetreerden dan deeltjes rond de zes μm .¹² Op grond van dit onderzoek werd aangenomen dat een deeltjesgrootte tussen drie en vijf μm optimaal is voor luchtwegverwijders en deeltjesgrootte van één tot drie μm voor ontstekingsremmers.^{9 11 12} In verband met de grotere hoeveelheid die in het orofaryngeale gebied neerslaat, zouden deeltjes niet groter moeten zijn dan vijf μm .¹⁰ Deeltjes kleiner dan één μm slaan veel minder neer in de orofarynx, maar de concentratie in de perifere luchtwegen is lager dan bij deeltjes tussen de één en vijf μm omdat een grotere hoeveelheid weer wordt uitgeademd. Inhalatoren leveren meestal geen deeltjes van een uniforme grootte maar met een uiteenlopende spreiding aan deeltjesgrootten.^{11 12}

Inhalatiesnelheid. Ook de inhalatiesnelheid is van belang voor de verdeling van het geneesmiddel over de longen. Bij een te snelle inademing slaan met name de grotere deeltjes neer in de orofarynx. De verdeling over de longen is beter bij een rustige inademing.¹² Volgens een rapport van een werkgroep van de 'European Respiratory Society' en de 'International Society for Aerosols in Medicine', beide gesponsord door de farmaceutische industrie, betekent een rustige inademing voor dosis-aerosolen een inademing in twee tot drie seconden bij kinderen en in vier tot vijf seconden bij volwassenen.¹⁰

Luchtweerstand. Bij inademing door een inhalator neemt door volumevergroting van de longen de druk in de longen af ten opzichte van de buitenlucht. Daardoor stroomt lucht door de inhalator naar binnen. Als de weerstand binnen de inhalator groot is, dan is de snelheid waarmee deeltjes de longen instromen minder groot en botsen minder deeltjes tegen de wand van de orofarynx. Met name bij poederinhalatoren is vaak een krachtigere inademing nodig om de interne weerstand van de inhalator te overwinnen, dit kan echter per inhalator verschillen.¹⁰

Andere factoren die de werking van inhalatoren beïnvloeden. Andere factoren die de werking van een inhalator zouden kunnen beïnvloeden zijn onder meer het ontwerp van het mondstuk in verband met de aerodynamische eigenschappen, de mate en kwaliteit van de instructie die de patiënt heeft gekregen over de inhalator en het gemak waarmee de inhalator kan worden bediend.¹¹

Voor- en nadelen van de verschillende inhalatoren.
 In onderstaande tabel staan alle genoemde voor- en nadelen van de verschillende inhalatoren. Daarnaast is er nog een aantal eigenschappen die verschillen per specifieke inhalator die het gebruik zouden kunnen vergemakkelijken, zoals een dosisteller, terugkoppeling over de juiste snelheid van inademing (met de geluid) of eenvoudige gebruiksinstructie. Van geen van de genoemde voor- of nadelen is overtuigend aangetoond dat ze de werkzaamheid van het geneesmiddel op een positieve manier beïnvloeden.¹¹

Tabel 1. Voor- en nadelen van de verschillende soorten inhalatoren.^{11, 12}

Soort inhalator	voordelen	nadelen
dosisaerosol	<ul style="list-style-type: none"> - te gebruiken bij weinig ademingskracht - gemakkelijk mee te nemen voor de patiënt 	<ul style="list-style-type: none"> - bij ernstige ademhalingsnood wordt de verdeling over de longen anders - goede hand-longcoördinatie vereist (niet bij adempingskracht dosisaerosolen) Bij zachtmet-inhalatoren heeft de patiënt echter één tot twee seconden extra voor de inademing - schudden voor gebruik noodzakelijk voor goede dosis (bij een suspensie) verwijzing van het mondstuk
dosisaerosol + voorzetkamer	<ul style="list-style-type: none"> - zonder goede hand-longcoördinatie te gebruiken - met een mondstuk ook te gebruiken bij baby's en jonge kinderen (<3 j.) en andere doelgroepen die moeite hebben met inhaleren 	<ul style="list-style-type: none"> - verlies van geneesmiddel door afzetting op de wand door onder meer elektrostatische krachten - onhandig om mee te nemen
poederinhalator	<ul style="list-style-type: none"> - zonder goede hand-longcoördinatie te gebruiken - gemakkelijk mee te nemen voor de patiënt 	<ul style="list-style-type: none"> - voldoende inademingvolume en -tracht nodig om voldoende druiveschil te kunnen creëren voor het afnemen van de dosis. Dit vereist echter per inhalator
vernevelaar	<ul style="list-style-type: none"> - zonder goede hand-longcoördinatie te gebruiken - in liggende houding te gebruiken (maar dit heeft niet de voorkeur) - medewerking van de patiënt niet nodig bij initiatie - te gebruiken bij weinig ademingskracht - hogere doses geneesmiddel te verspreiden en meerdere geneesmiddelen tegelijk 	<ul style="list-style-type: none"> - variabiliteit in deel-fegroefte (verschil per vernevelaar en per vloeistof) - onhandig om mee te nemen - tijdsuivende voorbereiding, initiatie en verwijzing - duur

Keuze van de inhalator

In de standaarden voor 'Astma bij volwassenen' en 'COPD' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) worden geen aanbevelingen gedaan voor een bepaald type inhalator.¹² Wel wordt vermeld dat de noodzakelijke ademkracht voor poederinhalatoren hoger ligt dan voor dosisaerosolen. Bij een ernstige exacerbatie wordt een vernevelaar aanbevolen of, indien deze niet beschikbaar is, een dosisaerosol met voorzetkamer. Verder wordt in de standaarden verwezen naar de richtlijn 'Goed gebruik van inhalatiemiddelen' van de Longalliantie Nederland (LAN), een samenwerking tussen zorgverleners in de longzorg, zorgverzekeraars en farmaceutische bedrijven.¹⁵ Een overzicht van de eigenschappen van de in Nederland verkrijgbare inhalatoren is terug te vinden in het boekje 'Inhalatie' uit 2015.¹³ Met behulp van dit boekje is ook een afweging te maken welke inhalator voor welke patiënt het meest geschikt is. De informatie in het boekje is echter niet altijd even goed onderbouwd en zowel de uitgever als de auteurs hebben belangenverstrengelingen met de farmaceutische industrie of adviesbureaus op het gebied van inhalatiemedicatie.

Eisen voor het verkrijgen van een handelsvergunning voor inhalatoren

Voor de werkzaamheid van geneesmiddelen voor inhalatie is de toedieningsvorm, de inhalator, essentieel. Zowel in de Europese Unie (EU) als in de Verenigde Staten (VS) geldt dat geneesmiddelen die worden geleverd met of in een medisch hulpmiddel dat noodzakelijk is voor de werking van het geneesmiddel, in zijn geheel als geneesmiddel worden beoordeeld.^{16 17} In de EU gebeurt dit door de European Medicines Agency (EMA) of de nationale registratieautoriteiten. In de VS gebeurt dit door het 'Center for Drug Evaluation and Research' (CDER) dat onderdeel uitmaakt van de registratieautoriteit Food and Drug Administration (FDA).

Voor de hulpmiddelen, zoals voorzetkamers, geldt in de VS dat als ze specifiek zijn voor een bepaalde inhalator ze ook onder de geneesmiddelenregistratie vallen. Alleen als het hulpmiddelen betreft die voor meerdere of alle inhalatoren kunnen worden gebruikt, vallen ze onder de medische hulpmiddelenregistratie van de FDA.¹⁶

Losse voorzetkamers vallen in Europa onder klasse I (niet-invasief, niet-actief en bedoeld voor gebruik korter dan 60 minuten). De fabrikant beoordeelt zelf of het hulpmiddel aan de gestelde eisen voldoet en bepaalt dus zelf of er een 'Conformité Européenne' (CE)-markering wordt aangebracht (*Gebu 2013; 47: 63-69*), een markering die aangeeft dat aan de regelgeving is voldaan. Daarnaast is een aantal extra eisen vastgelegd ten aanzien van het gebruik van een dosisaerosol met een voorzetkamer. De fabrikant van het geneesmiddel moet op zijn minst één voorzetkamer aanwijzen als geschikt voor het gebruik met de inhalator en

moet daarnaast voor deze voorzetkamer ook met in-vitro-onderzoek (in het laboratorium zonder proefpersonen) aantonen dat de deeltjesgrootteverdeling voor de inhalatie niet wijzigt en dat de voorzetkamer geschikt is voor het gebruik bij de specifieke doelgroep.**18 19**

De EMA heeft verschillende richtlijnen opgesteld waarin wordt beschreven aan welke eisen inhalatoren**18** en klinische onderzoeken waarin ze worden onderzocht,**19-21** moeten voldoen. Er wordt verschil gemaakt tussen producten met een nieuw geneesmiddel en producten met een bestaand geneesmiddel. Nieuwe geneesmiddelen moeten het volledige registratieprogramma doorlopen, vanaf fase I-onderzoek naar de veiligheid bij gezonde personen tot aan de fase III-onderzoeken naar de werkzaamheid bij grotere groepen patiënten, voor ze op de markt worden toegelaten. Voor bestaande geneesmiddelen geldt dat wanneer het nieuwe product een inhalator van hetzelfde type betreft (het zijn bv. allebei poederinhalatoren), in-vitro-onderzoeken moeten worden verricht waarin wordt aangetoond dat de inhalator dezelfde eigenschappen heeft als de bestaande inhalatoren. Is dit niet op alle punten het geval of heeft het product een ander soort inhalator van hetzelfde type, dan is aanvullend onderzoek nodig. De aanvullende onderzoeken worden gedaan bij gezonde proefpersonen en moeten aantonen dat de verdeling van het geneesmiddel over de luchtwegen en/of de farmacokinetische eigenschappen vergelijkbaar zijn met bestaande producten. **21** Voor deze farmacokinetische eigenschappen (bv. max. serumconcentratie) moeten de waarden van de generieke producten van het 90%-betrouwbaarheidsinterval bijvoorbeeld liggen binnen 0,8 en 1,25 keer de waarde van de originele inhalator. Ook de generieke inhalatoren vallen bij de beoordeling onder de geneesmiddelenregistratie**21**

In het kader hieronder staat een samenvatting van de minimale eisen waaraan inhalatoren moeten voldoen, beginnend met de eisen van de EMA en vervolgens de aanvullende eisen die de FDA aan inhalatoren stelt. De fabrikant is niet verplicht het onderzoek dat hiervoor is verricht te publiceren.

Registratie-eisen van de EMA voor inhalatoren met een reeds geregistreerd geneesmiddel.18-21

Aan deze eisen kan in het algemeen worden voldaan door middel van in-vitro-onderzoek (in het laboratorium zonder proefpersonen). Wordt een bestaand geneesmiddel met een ander type inhalator geregistreerd dan moet een aantal onderzoeken worden aangevuld met onderzoek bij proefpersonen.

Productspecificaties. Een beschrijving van de fysieke eigenschappen van het geneesmiddel, zoals de oplosbaarheid, deeltjesgrootte en -vorm, dichtheid, lading en kristallisatiegraad, zowel vóór als na het vrijkomen van het geneesmiddel.

Vervuiling door de verpakking. Dit geldt wanneer er plastic of rubber in aanraking kan komen met het geneesmiddel. De fabrikant moet aantonen dat er geen stoffen uit het rubber of plastic lekken en zo het geneesmiddel vervuilen. Dit wordt onderzocht onder verschillende omstandigheden, bijvoorbeeld hogere temperatuur en verschillende bewaartermijnen.

Uniformiteit van de (hoeveelheid) doseringen:

Minimale vulling. Hierbij moet worden onderzocht of de minimale vulling genoeg is om de gegeven hoeveelheid doseringen te leveren, en of de laatste dosis ook nog aan de specificaties wat betreft dosisuniformiteit voldoet. Bij poederinhalatoren waarbij gebruik wordt gemaakt van capsules moet worden bepaald of de dosis per capsule uniform is.

Dosisuniformiteit en massa van de kleine deeltjes. De massa van de te inhaleren deeltjes van het geneesmiddel moet kleiner zijn dan 5 µm omdat te grote deeltjes neerslaan in de oropharynx en hogere luchtwegen. Dit moet worden onderzocht gedurende de levensduur van de inhalator van de eerste dosis tot de laatste dosis.

Ook moet worden onderzocht of de afgegeven dosis vergelijkbaar is bij verschillende inhalatievolumen variërend van het tiende tot negentigste percentiel van het inhalatievolume van de beoogde doelgroep. Bij dosis-aerosolen moet dit onderzoek tevens worden gedaan in combinatie met voorzetkamers. De dosisuniformiteit wordt bepaald bij de laagste, enkele dosering van het geneesmiddel. Deze onderzoeken moeten worden herhaald bij verschillende temperaturen en verschillende mate van luchtvochtigheid om de optimale gebruiksomstandigheden te bepalen.

Verdeling per deeltjesgrootte/longdepositie. Met specifieke in-vitro-onderzoeken wordt onderzocht hoe deeltjes van verschillende grootte worden verspreid bij een bepaalde inademensnelheid. Hiermee wordt de verdeling over de luchtwegen (longdepositie) geschat. Ook wordt onderzocht hoeveel van het geneesmiddel in het mondstuk achterblijft na de inhalatie. In sommige gevallen is aanvullend onderzoek bij proefpersonen vereist, bijvoorbeeld als bij in-vitro-onderzoeken de eisen niet worden gehaald of wanneer een ander type inhalator wordt onderzocht. Bij vernevelvloeistoffen moet worden bepaald hoeveel geneesmiddel uit de vloeistof vrijkomt in de luchtwegen.

Overige eisen:

Suspensies. In een suspensie is het geneesmiddel niet opgelost in een vloeistof maar wordt als vaste stof over de vloeistof verdeeld. Bevat de inhalator een suspensie dan moet worden bepaald of schudinstructies een adequate menging van de

suspensie geven om een uniforme dosisverdeling te garanderen. Ook de gevolgen van overmatig schudden moeten worden onderzocht.

'Priming'. Soms is de samenstelling van de eerste afgegeven dosis nog niet optimaal en moet de inhalator worden 'geprimed'. Hierbij wordt een aantal doses in de lucht verstoven tot de concentratie van het geneesmiddel in de nevel voldoende is. In onderzoek moet worden bepaald of en hoe vaak dit nodig is, en of en wanneer dit opnieuw nodig is als de inhalator een bepaalde tijd niet is gebruikt.

Schoonmaken. Er moet worden beschreven hoe de inhalator moet worden schoongemaakt.

Stevigheid. De inhalator moet op stevigheid worden onderzocht door middel van valonderzoeken.

*De FDA heeft aanvullende eisen met betrekking tot***22 23**

- identificatie van het geneesmiddel door middel van chemische analyse
- onderzoeken van de microbiologische kwaliteit van het product
- het vochtpercentage (m.n. van belang bij poederinhalatoren)
- het alcoholpercentage (indien van toepassing)
- het spraypatroon van een dosisaerosol en de vorm van de aerosolpluim
- onderzoek van de mate waarin een dosisaerosol uit de container lekt
- de maximale drukbelasting van de containers voor dosisaerosolen
- onderzoek naar mogelijk in of op de inhalator achtergebleven stoffen uit het productieproces.

Verschil in werkzaamheid en bijwerkingen van geneesmiddelen bij toediening via verschillende inhalatoren

Werkzaamheid. In de Cochrane-bibliotheek zijn vier meta-analysen gepubliceerd over de verschillen in werkzaamheid tussen dosisaerosolen en andere inhalatoren, waaronder poederinhalatoren.**24-27** In deze meta-analysen werd veel ouder onderzoek ingesloten, waarbij in de dosisaerosolen nog gebruik wordt gemaakt van cfk-houdende drijfgassen. Deze inhalatoren zijn wat betreft fysische eigenschappen en dosering niet geheel vergelijkbaar met de nieuwere cfk-vrije inhalatoren. Dit maakt dat de gevonden resultaten niet eenduidig zijn toe te passen op de huidige praktijk. Voor de volledigheid zullen de resultaten van drie meta-analysen hier globaal worden besproken. De vierde meta-analyse betrof drie onderzoeken, waarbij in twee van de onderzoeken inhalatoren werden onderzocht die niet in Nederland verkrijgbaar zijn, en het derde onderzoek slechts een zeer beperkt aantal patiënten betrof.**24** Daarnaast wordt een aantal gerandomiseerde onderzoeken en een meta-analyse naar de werkzaamheid van specifieke inhalatoren besproken**28-30** en wordt de invloed van inhalatietechniek van de patiënt op de werkzaamheid besproken.

CFK-houdende dosisaerosolen versus andere inhalatoren. In de eerste meta-analyse uit 2002 werden 84 gerandomiseerde onderzoeken bij kinderen en volwassenen ingesloten waarin de klinische werkzaamheid van cfk-houdende dosisaerosolen (met of zonder voorzetkamer) werd vergeleken met andere inhalatoren (waaronder cfk-vrije dosisaerosolen) voor de toediening van kortwerkende β_2 -sympathicomimetica bij patiënten met stabiel astma.**25** Er werd geen significant verschil gevonden tussen dosisaerosolen en andere inhalatoren op de meeste primaire uitkomstmaten, zoals het geforceerde expiratoire volume in één seconde (FEV₁), de geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC) en de maximale luchtsnelheid van de uitademing (PEFR) (zie begrippenlijst). Tussen de oudere cfk-houdende dosisaerosolen en de nieuwere cfk-vrije dosisaerosolen werd eveneens geen significant verschil gevonden.**25**

Dosisaerosolen versus vernevelaars. In de tweede meta-analyse uit 2013 werden vernevelaars vergeleken met dosisaerosolen met voorzetkamer voor de toediening van β_2 -sympathicomimetica bij patiënten met exacerbaties van astma.**26** 39 onderzoeken met in totaal 1.897 kinderen van twee jaar en ouder en 729 volwassenen werden ingesloten. 33 onderzoeken waren verricht op de spoedeisendehulpafdeling of een vergelijkbaar centrum. Er werd geen significant verschil gevonden in de primaire uitkomstmaat, namelijk de frequentie van ziekenhuisopnamen tussen de patiënten die een vernevelaar of dosisaerosol met voorzetkamer gebruikten. De onderzoekers plaatsen de kanttekening dat patiënten met levensbedreigende exacerbaties zijn uitgesloten van de onderzoeken.**26**

In een derde meta-analyse uit 2016 werden vernevelaars vergeleken met dosisaerosolen met voorzetkamer en poederinhalatoren voor de toediening van bronchusverwijdende geneesmiddelen bij patiënten met een exacerbatie van COPD**27** Acht onderzoeken met in totaal 250 patiënten werden ingesloten. Er werden geen geschikte onderzoeken gevonden waarin vernevelaars met

poederinhalatoren werden vergeleken. Wat betreft de vergelijking met dosisaerosolen met voorzetskamer was het verschil bij de onderzoeken waarin de primaire uitkomstmaat FEV₁ na één uur werd gemeten niet-significant verschillend. Ook werd er geen statistisch significant verschil gevonden in het aantal ernstige bijwerkingen. De kwaliteit van de onderzoeken werd door de onderzoekers als laag beoordeeld en zij trekken geen conclusies over de beste wijze van toediening bij exacerbaties van COPD.

27

Specifieke inhalatoren. In 2007 werd een gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd waarin bij astmapatiënten de toediening van *budesonide/formoterol* in een cfk-vrije dosisaerosol (zonder voorzetskamer) werd vergeleken met de toediening van dezelfde combinatie in een poederinhalator.²⁸ In dit door de fabrikant gesponsorde 12 weken durende non-inferioriteitsonderzoek werden 463 patiënten gerandomiseerd naar twee groepen. De eerste groep met 234 patiënten werd behandeld met de budesonide/formoteroldosisaerosol en een placebopoederinhalator. De tweede groep met 229 patiënten werd behandeld met een placebodosisaerosol en een budesonide/formoterolpoederinhalator. De primaire uitkomstmaat was het verschil in PEFR in de ochtend tussen dag één van de behandeling en na 12 weken behandeling. Non-inferioriteit ([Gebu 2015; 49: 27-34](#)) van de dosisaerosol kon worden aangetoond wanneer het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen beide middelen na 12 weken tussen de -15 en 15 l/min lag. De resultaten in de per-protocolgroep toonden een verschil van - 4,9 l/min. (-12,8 - 3,0 l/min.) in het voordeel van de dosisaerosol. De werkzaamheid van de dosisaerosol was daarmee niet-inferieur aan de werkzaamheid van de poederinhalator.²⁸

Onderzoeken laten wat betreft werkzaamheid weinig verschil zien tussen de verschillende inhalatoren.

In een meta-analyse uit 2011 werden drie gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken met in totaal 693 COPD-patiënten ingesloten waarin de werkzaamheid van *tiotropium* toegediend via de Respimat® zachtmistinehalator en de poederinhalator Handihaler® werd vergeleken.²⁹ De primaire uitkomstmaat was het gemiddelde verschil in dalwaarde (laagste waarde voor een nieuwe dosering) van de FEV₁ tussen het begin en het einde van het onderzoek (onderzoeksduur 3 tot 4 wkn.). Er werd geen verschil gevonden tussen beide inhalatoren op deze primaire uitkomstmaat.²⁹

In een gerandomiseerd dubbelblind non-inferioriteitsonderzoek uit 2016 werd de werkzaamheid van de combinatie budesonide en formoterol in de poederinhalator Spiromax® vergeleken met deze geneesmiddelen in de poederinhalator Turbuhaler®.³⁰ In totaal werden 605 patiënten met astma van 12 jaar en ouder gedurende 12 weken behandeld met één van beide inhalatoren met de geneesmiddelen en de andere inhalator met placebo. De primaire uitkomstmaat was het gemiddelde verschil van de PEFR in de ochtend tussen de eerste week en week 12. Deze uitkomstmaat werd bepaald in de per-protocolgroep van 574 patiënten, de marge voor non-inferioriteit werd vastgesteld op 15 l/min. gebaseerd op de verwachte gemiddelde standaarddeviatie in de metingen. Na 12 weken was het gemiddelde verschil tussen de Spiromax en de Turbuhaler 3 l/min. in het voordeel van de Spiromax. De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval was -9 l/min., ruim onder de vastgestelde non-inferioriteitsmarge. De auteurs concludeerden dat er geen verschil was in werkzaamheid tussen beide inhalatoren.³⁰

Deze onderzoeken laten zien dat er wat betreft werkzaamheid op de genoemde uitkomstmaten weinig verschil is vast te stellen tussen de verschillende inhalatoren.

Inhalatietechniek. Er zijn observationele onderzoeken uitgevoerd naar (fouten in) de inhalatietechniek van de patiënt en de therapietrouw. Van de gepubliceerde onderzoeken is vrijwel geen enkele die uitkomstmaten, zoals de longfunctie of de kwaliteit van leven, heeft onderzocht waardoor de klinische relevantie van de gevonden resultaten ontbreekt. Omdat fabrikanten veelvuldig reclame maken en daarin voordelen als gebruiksgemak aanhalen, worden hieronder de observationele onderzoeken met klinische uitkomstmaten besproken, ondanks dat de resultaten daarvan minder betrouwbaar zijn dan die van gerandomiseerd onderzoek. Alle besproken onderzoeken werden gesponsord door de farmaceutische industrie.

In een onderzoek uit 2011 werd de inhalatietechniek en bijbehorende werkzaamheid van dosisaerosolen en poederinhalatoren vergeleken.³¹ Bij 1.664 patiënten met astma of COPD (gem. 62 jr., 52% COPD) werden van de deelnemende artsen de eerste twee patiënten per dag in het onderzoek opgenomen. Met behulp van een gevalideerde vragenlijst ontwikkeld door longartsen werden gegevens over inhalatorgebruik en de ernst van de aandoening verzameld en daarna werd met behulp van een protocol beoordeeld of ze hun inhalator goed gebruikten. Vervolgens werd onderzocht of een verkeerde inhalatietechniek verband hield met factoren, zoals ouderdom, een verslechterd ziektebeeld of onverwacht doktersbezoek. Er werden 2.288 observaties van de inhalatietechniek gedaan. Vooraf werd een lijst met kritische fouten opgesteld, waarbij een kritische fout werd gedefinieerd als een fout die het gebruik van het geneesmiddel nutteloos maakte. Dit was bijvoorbeeld het niet schudden van de inhalator, het niet uitademen voor de inhalatie of het niet rechtop houden van de inhalator. Gemiddeld maakte 12% van de gebruikers van dosisaerosolen een kritische fout, tegenover 37% van de gebruikers van poederinhalatoren. Kritische fouten in inhalatietechniek

waren statistisch significant geassocieerd met een hoger risico op door de patiënt gerapporteerde klachten, zoals kortademigheid (odds ratio OR 1,32 [1,07-1,57]), slaapstoornissen door klachten (OR 1,29 [1,05-1,53]), het niet kunnen doen van de gewenste activiteiten op een dag (OR 1,58 [1,46-1,7]) en het moeten gebruiken van een noodinhalatie (OR 1,28 [1,02-1,53]). De waarde van de resultaten is beperkt vanwege het feit dat de klinische uitkomstmaten door de patiënt werden ingevuld en de foutenbeoordeling slechts door één arts op een niet-gevalideerde manier werd uitgevoerd.³¹

In een retrospectief onderzoek uit 2016 werd de inhalatietechniek bij 2.935 COPD-patiënten (gem. 52,8 jr.) door huisartsen en longartsen beoordeeld.³² Van deze patiënten werd het aantal matige tot ernstige exacerbaties in de afgelopen drie maanden onderzocht. Vooraf werd een lijst met kritische fouten in de inhalatietechniek opgesteld, waarbij een kritische fout werd gedefinieerd als een fout die een wijziging in longdepositie kan opleveren. In totaal werden 3.393 inhalaties bekeken. Bij patiënten die geen fouten maakten bij de inhalatie kwam bij 3,3% (2-4,5%) een ernstige exacerbatie voor, bij patiënten met één of meer kritische fouten was dit 6,9% (5,3-8,5%) een statistisch significant verschil. Het percentage patiënten dat een kritische fout maakte was 15,4% bij de Breezhaler®, 21,2% bij de Diskus®, 29,3% bij de Handihaler, 32,1% bij de Turbuhaler, 43,8% bij de dosisaerosolen en 46,9% bij de Respimat. De meeste kritische fouten kwamen daarmee voor bij de niet-ademgestuurde dosisaerosolen, waarbij de oorzaak voornamelijk lag in de slechte hand-longcoördinatie. De kans op selectiebias was hoog in dit onderzoek, omdat de zorgverleners zelf de patiënten uit mochten kiezen om deel te nemen aan het onderzoek. Ook hier werd de beoordeling van de inhalatietechniek slechts door één arts en op een niet-gevalideerde manier uitgevoerd. Het onderzoek werd bovendien gesponsord door de fabrikant van de Breezhaler®.³²

In een in 2017 gepubliceerd onderzoek werden twee cohorten geselecteerd van elk 8.225 patiënten uit een Engelse gegevensbestand van ongeveer twee miljoen patiënten met COPD uit de eerste lijn.³³ Patiënten werden gekozen op basis van het voorkomen van een eerste voorschrift voor een nieuwe toe te voegen inhalator gedurende een tijdsperiode van zeven jaar en vervolgens ingedeeld in twee op demografische gegevens vergelijkbare groepen. In de eerste groep gebruikten de patiënten dezelfde soort inhalatoren (of alle dosisaerosolen of alle poederinhalatoren), de tweede groep gebruikte verschillende soorten inhalatoren (ten minste één poederinhalator en één dosisaerosol). Van alle patiënten werden de gegevens van een jaar voor en een jaar na het eerste voorschrift vergeleken. De primaire uitkomstmaat was het aantal matige tot ernstige exacerbaties in het tweede jaar. De onderzoekers namen daarbij aan dat het gebruik van verschillende inhalatoren zou leiden tot een minder goede inhalatietechniek en daarmee het aantal exacerbaties hoger zou zijn.

Bij onvoldoende werkzaamheid van een inhalator is aandacht voor verbetering van de inhalatietechniek aangewezen en niet wisseling van inhalator.

Het aantal fouten in de inhalatietechniek werd echter niet onderzocht. In beide groepen nam het aantal exacerbaties in het tweede jaar af, waarbij geen enkele exacerbatie voor kwam bij 58,5% in de groep met dezelfde soort inhalator en 53,4% in de groep met verschillende soorten inhalatoren. De verhouding tussen incidenties van het aantal exacerbaties ofwel de 'incidence rate ratio' (IRR) was 0,82 (0,80-0,84) voor de groep met dezelfde soort inhalator ten opzichte van de groep met verschillende inhalatoren. Het verschil was statistisch significant. Dit cijfer werd gecorrigeerd voor de verschillen die in het eerste basisjaar tussen de twee groepen werden gevonden.³³

Uit deze onderzoeken kan de conclusie worden getrokken dat er mogelijk een relatie bestaat tussen fouten in inhalatietechniek en het verslechteren van de aandoening. Niet in elk onderzoek werd echter vermeld of de patiënten een inhalatie-instructie hadden gekregen en welke invloed dit had op de klinische uitkomstmaten. Dit maakt dat de resultaten niet zonder meer zijn toe te passen op de Nederlandse praktijk waar het geven van een inhalatie-instructie gebruikelijk is. Vanwege de genoemde methodologische beperkingen, het feit dat er weinig patiënten met astma in de onderzoeken waren opgenomen, de veelal kleine verschillen in de resultaten en de soms tegenstrijdige resultaten valt er op grond van deze onderzoeken geen conclusie te trekken over welke inhalator voor welke patiënt het meest geschikt is.

Bijwerkingen. In de Terugblik over de in 2003 op de markt gekomen nieuwe geneesmiddelen is een overzicht gegeven van het onderzoek naar het cardiovasculaire risico van inhalatie-anticholinergica ([Gebu 2014; 48: 12](#)). Daarin werd geconcludeerd dat uitkomsten van een aantal meta-analysen tegenstrijdig waren ten aanzien van het cardiovasculaire risico en de sterfte ongeacht de oorzaak. In vergelijkingen tussen de zachte-mistinhalator Respimat en de poederinhalator Handihaler, beide met de luchtwegverwijder tiotropium, bleek het gebruik van Respimat geassocieerd te zijn met een hoger risico op hartfalen dan Handihaler ([Gebu 2014; 48: 34-35](#)). De fabrikant onderzocht dit verhoogde risico in een onderzoek met 17.315 patiënten met COPD.³⁴ Zij werden gedurende een mediane duur van 2,3 jaar gevolgd. Er waren geen significante verschillen in de oorzaken van overlijden en de incidentie van belangrijke cardiovasculaire bijwerkingen tussen de drie groepen.³⁴ In een ingezonden brief

worden door onafhankelijke onderzoekers kritische kanttekeningen bij de uitkomsten geplaatst.³⁵ Zij hebben de uitkomsten op de verschillende eindpunten berekend en vonden een statistisch significante associatie tussen het gebruik van tiotropium 5 µg per Respimat dosisaerosol en fataal myocardinfarct in vergelijking met de poederinhalator.³⁵ In een in 2017 gepubliceerd retrospectief cohortonderzoek werden 15.667 patiënten die tiotropium Respimat gebruikten vergeleken met 15.667 patiënten die tiotropium Handihaler gebruikten.³⁶ Uit de gegevens van verzekeringsmaatschappijen uit een bepaalde regio werden uit een periode van 29 maanden patiënten ouder dan 45 jaar met een eerste voorschrift voor tiotropium Handihaler of Respimat geselecteerd. Patiënten die een Respimat gebruikten werden onder meer op vergelijkbare leeftijd en co-morbiditeit gekoppeld aan patiënten die een Handihaler gebruikten. Deze groepen werden in de periode na het eerste recept met elkaar vergeleken op de primaire uitkomstmaat ziekenhuisopname voor een acuut hartinfarct of hartritmestoornissen. De onderzoekers vonden geen statistisch significant verschil op deze gecombineerde uitkomstmaat. Ook de afzonderlijke uitkomstmaten verschilden niet significant. De auteurs geven zelf als beperking van het onderzoek aan dat een aantal factoren, zoals roken en ernst van de COPD niet in het onderzoek zijn meegenomen. Ook de onderzoeksperiode was relatief kort.³⁶ In [Gebu 2014; 48: 34-35](#) werd de conclusie getrokken dat zolang er nog onzekerheid blijft bestaan over het verhoogde cardiovasculaire risico het gebruik van de Respimat niet de voorkeur heeft. Vanwege de lage bewijskracht van retrospectief cohortonderzoek en de door de auteurs aangedragen beperkingen is het recent gepubliceerde onderzoek nog geen reden om deze conclusie te wijzigen.

Terugroepingen en veiligheidswaarschuwingen

In de VS houdt de FDA in het gegevensbestand 'Enforcement Reports' bij welke geneesmiddelen zijn teruggeroepen.³⁷ Er zijn geen aanwijzingen dat levensbedreigende fouten zijn voorgekomen. In Nederland en de EU zijn geen gegevensbestanden voor teruggeroepen geneesmiddelen. Ook via zoekacties is het niet gelukt om teruggeroepen inhalatoren te vinden.

Begin 2016 heeft Bijwerkingencentrum Lareb, naar aanleiding van 63 meldingen over een verminderde werkzaamheid, een rapport opgesteld over bijwerkingen en het functioneren van een dosisaerosol van Sandoz met salbutamol.³⁸ Er zijn twee versies van deze inhalator. De eerste is een generiek product van een in 2001 door Pharmachemie op de markt gebrachte inhalator.³⁹ De tweede nieuwere versie is door Sandoz zelf op de markt gebracht.⁴⁰ In het rapport van Lareb wordt gesteld dat de piek in meldingen is ontstaan doordat Sandoz de oude versie van de inhalator van de markt heeft gehaald en alle gebruikers heeft omgezet naar de nieuwe versie.³⁷ Er is een aantal verschillen tussen de oude en de nieuwe inhalator waardoor het hogere aantal meldingen kan worden verklaard. De vorm van het mondstuk van de oude en de nieuwe inhalator is niet gelijk, waardoor de nieuwe inhalator niet op de voorzetkamer van de oude inhalator past. Hierdoor gaat er wellicht geneesmiddel verloren en vermindert de werking van de dosisaerosol. Ook de gebruiksaanwijzing van de nieuwe inhalator is anders dan die van de oude en het is lastig de oude inhalator van de nieuwe inhalator te onderscheiden. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft naar aanleiding van de meldingen bij Lareb een onderzoek opgezet waarin werd geconcludeerd dat de piek in bijwerkingsmeldingen te wijten valt aan het veranderende preferentiebeleid van zorgverzekeraars. In Duitsland, waar de nieuwe Sandoz-inhalator zowel relatief als absoluut meer wordt gebruikt dan in Nederland, worden geen significante aantallen bijwerkingen gemeld.⁴¹ Het CBG concludeerde dat de klachten over de inhalator niet aan het product zelf konden worden toegeschreven. Het CBG meldde echter niets over het bestaan van een oude en een nieuwe inhalator.

In richtlijnen wordt aangeraden niet te wisselen van inhalator omdat dit de therapietrouw, een goede inhalatietechniek en de uitkomst van de behandeling negatief kan beïnvloeden.

In januari 2017 heeft het Lareb een rapport gepubliceerd over het gebrek aan werkzaamheid van de combinatie *fluticason* en *salmeterol* na overschakeling op een generieke inhalator.⁴² Begin 2016 werd de merkloze inhalator van Vincion® door een aantal zorgverzekeraars als preferent geneesmiddel aangewezen en werden patiënten die de merkinhalator Seretide® gebruikten overgezet op dit generieke middel of het parallel geïmporteerde Vincion-product van Focus Pharma. Tussen maart 2016 en november 2016 ontving Lareb 22 meldingen van verminderde werkzaamheid van de combinatie fluticason/salmeterol. Van tien patiënten was bekend dat zij daarna weer teruggingen naar het oude merk. Negen van hen herstelden volledig. Het is onduidelijk wat het hogere aantal meldingen heeft veroorzaakt. Lareb meldt hierover dat in de richtlijnen wordt aangeraden om niet te wisselen van inhalator omdat dit de therapietrouw, een goede inhalatietechniek en de uitkomst van de behandeling negatief kan beïnvloeden. Ook geven zij aan dat de fysische eigenschappen per inhalator kunnen verschillen, maar zij gaan daarmee voorbij aan het feit dat de fabrikant voor registratie bio-equivalentie aan heeft moeten tonen.⁴² In maart van dit jaar heeft het CBG via

een nieuwsbericht laten weten dat er niets mis is met de inhalator van Vincion en Focus. In andere landen waar dit product wordt gebruikt zijn geen problemen geconstateerd en er zijn geen recente wijzigingen in het productieproces geweest. Het CBG raadt aan patiënten goed te begeleiden bij de omzetting naar een andere inhalator.⁴³

Ge-Bu Plaatsbepaling

Er zijn diverse soorten inhalatiemiddelen en inhalatoren op de markt, waarbij de eigenschappen per soort (inhalatiepoeder, dosisaerosol, vernevelaar) maar ook per type inhalator kunnen verschillen. De inhalatoren vallen onder de geneesmiddelenregistratie omdat ze worden verstrekt in combinatie met het geneesmiddel. Daarnaast is er een aantal aanvullende richtlijnen rondom de kwaliteit van de inhalatoren en de bio-equivalentie van nieuwe inhalatoren. Welk soort inhalator voor welke patiënt geschikt is, hangt op theoretische gronden af van onder meer het soort geneesmiddel dat moet worden toegediend, de deeltjesgrootte van het geïnhalede geneesmiddel, de inhalatiesnelheid, ademkracht en -volume van de patiënt en de mogelijkheden die de patiënt heeft om een goede inhalatietechniek toe te passen. De eigenschappen van de inhalator kunnen de verdeling van het geneesmiddel over de longen beïnvloeden, echter in onderzoek is geen duidelijk verschil in werkzaamheid tussen de verschillende soorten inhalatoren aangetoond. Er zijn echter wel aanwijzingen dat er mogelijk een probleem is met cardiovasculaire bijwerkingen van tiotropium in de Respimat-inhalator.

De keuze voor een bepaald type inhalator moet dus worden gemaakt op basis van andere criteria, zoals bijwerkingen, gebruiksgemak en kosten. In de praktijk zijn zorgverleners vaak aangewezen op hun eigen ervaring. Het voorschrijven is daarmee echter helaas nog niet evidence based. Vanwege de grote hoeveelheid beschikbare inhalatoren is het voor de zorgverlener onmogelijk voldoende ervaring op te doen met alle soorten. Het is dan ook aan te raden ervaring op te doen met slechts een beperkt assortiment. Wanneer de werkzaamheid van een inhalator onvoldoende blijkt dan is allereerst aandacht voor verbetering van de inhalatietechniek van de patiënt aangewezen en niet wisseling van inhalator. Een veelgehoord argument is dat het gebruik van een dosisaerosol een goede hand-longcoördinatie vereist en dus moeilijker correct te gebruiken is. Er is echter onvoldoende bewijs om op grond van dit criterium een voorkeur uit te kunnen spreken. Bovendien wordt aangeraden dosisaerosolen in combinatie met een voorzetkamer te gebruiken, waarmee het argument niet meer valide is. Bij sommige geneesmiddelen en combinatiepreparaten is echter maar één inhalator beschikbaar en dit maakt het lastig slechts één type per patiënt voor te schrijven. De voorkeur voor vernevelaars bij de behandeling van exacerbaties, zoals vermeld in de standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), is niet met objectieve bewijzen te onderbouwen. De keuze voor een dosisaerosol met voorzetkamer en eventueel een mondmasker of een vernevelvloeistof zou daarmee op grond van de prijs kunnen worden gemaakt.

De meldingen die bij Lareb zijn gedaan over de toename in het aantal gerapporteerde bijwerkingen bij de inhalator Sandoz Salbutamol lijken te wijten aan een productverandering en niet aan een defect of ondeugdelijk product, hoewel afgewacht moet worden of de piek afneemt naarmate patiënten langer hebben kunnen wennen aan de nieuwe inhalator. Ditzelfde geldt voor de melding over de fluticason/salmeterol-inhalator van Vincion en Focus. Uit beide meldingen blijkt echter wel dat wisseling van inhalator voortvloeiend uit het preferentiebeleid van zorgverzekeraars en de daarbij noodzakelijke nieuwe inhalatie-instructies en het bijkomende ongemak en onrust voor de patiënt, niet zijn aan te raden.

Door fabrikanten wordt in reclame veelvuldig gewezen op de voordelen van hun inhalatoren. Deze aanspraken worden onvoldoende ondersteund door onderzoek. Zolang goed onderzoek ontbreekt, kan de initiële keuze voor een bepaalde inhalator gemaakt worden op grond van kosten en de voorkeur van de patiënt.

Praktische informatie.

Inhalatie-instructies. De inhalatie-instructie voor de patiënt verschilt per type inhalator. Deze instructies zijn beschreven in protocollen per inhalatortype en zijn te vinden op de website www.inhalatorgebruik.nl. De protocollen zijn ontwikkeld door de Long Alliantie Nederland (LAN). Voor de patiënt zijn ook instructiefilms terug te vinden op deze website. Deze protocollen zijn ook terug te vinden in een aantal huisarts- en apotheekinformatiesystemen. Instructiefilmpjes en uitleg voor de patiënt zijn ook terug te vinden op de websites thuisarts.nl en apotheek.nl.

Bijwerkingen.

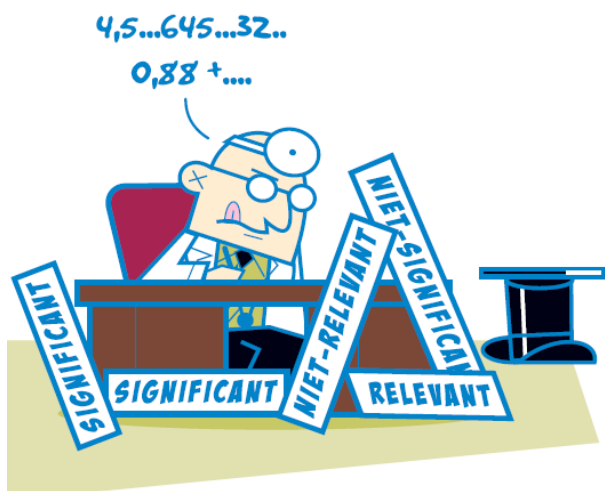
Omdat de inhalatoren in combinatie met het geneesmiddel vallen onder de geneesmiddelenregistratie kunnen bijwerkingen die ontstaan door het gebruik van deze inhalatoren worden gemeld bij het bijwerkingencentrum Lareb via www.lareb.nl.

Trefwoorden: dosisaerosol, poederinhalator, vernevelaar, voorzetkamer, β_2 -sympathicomimetica, parasymphatholytica, corticosteroiden

Literatuurreferenties

1. Smeele I, Barnhoorn MJM, Broekhuizen BDL, Chavannes NH, In 't Veen JCCM, Van der Molen T, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (derde herziening). Huisarts Wet 2015; 58: 142-154.
2. Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, Veen JCCM In 't, et al. NHG-Standaard COPD (derde herziening). Huisarts Wet 2015; 58:198-211.
3. Feiten en cijfers over volksgezondheid en zorg. RIVM 2017. Via: <https://www.volksgezondheidenzorg.info>.
4. Bindels PJE, Van der Griendt EJ, Grol MH, Van Hensbergen W, Steenkamer TA, Uijen JHJM, et al. NHG-Standaard Astma bij kinderen (Derde herziening). Huisarts Wet 2014; 57: 70-80.
5. Cijfers GIP-databank December 2016. Via: www.gipdatabank.nl.
6. Zwikker HE, Vervloet M, Koster E, Philbert D, Damen N, van Dijk L. Gevolgen van preferentiebeleid en farmaceutische zorginkoop. Nivel, Utrecht 2015.
7. De Boer A, Ruijgrok L. Luchtwegen. In: Recepteerkunde. Bouwman-Boer Y. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
8. Frijlink HW, De Boer AH. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. Expert Opin Drug Deliv 2004; 1: 67-86.
9. Rottier BL, Rubin BK. Asthma medication delivery: mists and myths. Paediatr Respir Rev 2013; 14: 112-118.
10. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011; 37: 1308-1331.
11. De Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink HW. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? Eur J Pharm Biopharm 2015; 96: 143-151.
12. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1497-1504.
13. Hagedoorn P, Klemmeier T. Inhalatie technologie&instructie 2ed. Beuningen: Esculaap Media, 2015.
14. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. Lancet 2011; 377: 1032-1045.
15. Goed gebruik van inhalatiemiddelen. Amersfoort: Longalliantie Nederland, 2014.
16. FDA. Jurisdictional Update: Metered Dose Inhalers, Spacers and Other Accessories. Via: <http://www.fda.gov/combinationproducts/jurisdictionalinformation/jurisdictionalupdates/ucm103179.htm>
17. European Medicines Agency. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Via: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A01993L0042-20071011>.
18. European Medicines Agency. Pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. Via: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000805.jsp&mid=WC0b01ac0580028eb3
19. European Medicines Agency. Guideline on the requirements for clinical documentation for Orally Inhaled Products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the treatment of Asthma in children and adolescents. Via: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003504&mid=WC0b01ac0580028eb3
20. European Medicines Agency . Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Via: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003557&mid=WC0b01ac0580028eb3
21. European Medicines Agency. Guideline for PMS studies for metered dose inhalers with new propellants. Via: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003552&mid=WC0b01ac0580028eb3

22. FDA. Guidance for Industry - Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products. Via: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070573.pdf>
23. FDA. Reviewer Guidance for Nebulizers, Metered Dose Inhalers, Spacers and Actuators. Via: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm081282.htm>
24. Ram FS, Brocklebank DD, White J, Wright JJ, Jones P. Pressurised metered dose inhalers versus all other hand-held inhaler devices to deliver beta-2 agonist bronchodilators for non-acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002158.
25. Ram FS, Brocklebank DD, Muers M, Wright JJ, Jones P. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002170.
26. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD000052.
27. Geffen WH van, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD011826.
28. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1874-1883.
29. Ram FS, Carvallho CR, White J. Clinical effectiveness of the Respimat® inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 129-139.
30. Virchow JC, Rodriguez-Roisin R, Papi A, Shah TP, Gopalan G. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 42.
31. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105: 930-938.
32. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* 2017; 49: pii:1601794.
33. Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, Dolovich MB, Fletcher MJ, Lavorini F, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 12 :59-71.
34. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491-1501.
35. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Tiotropium and the risk of death in COPD [correspondence]. *N Engl J Med* 2014; 370: 480-481.
36. Trotta F, Spila-Alegiani S, Da Cas R, Rajevic M, Conti V, Venegoni M, et al. Cardiovasuclar safety of tiotropium Respimat vs HandiHaler in the routine clinical practice: A population-based cohort study. *PloS One* 2017; 12: e176276.
37. FDA. Enforcement Reports. Via: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm#tabNav_advancedSearch.
38. Bijwerkingencentrum Lareb. Decreased effectivity associated with the revised formulation of the salbutamol aerosol from Sandoz®. 2015. Via: http://databankwv.lareb.nl/Downloads/Signals_2015_Salbutamol_efficity_lack.pdf.
39. Productinformatie salbutamol Sandoz aerosol rvg 27018 = 26833. Via: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
40. Productinformatie salbutamol Sandoz aerosol rvg 34424. Via: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
41. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Publiek beoordelingsrapport Salbutamol Sandoz aërosol 100 microgram/dosis (RVG 34424) - Rapport - College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2016. Via: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/rapporten/2016/09/23/par-salbutamol-rvg-34424>.
42. Bijwerkingencentrum Lareb. Salmeterol with fluticasone and lack of efficacy after drug substitution 2016. Via: www.lareb.nl.
43. CBG Nieuwsbericht. Begeleid patiënten bij omzetting van salmeterol/fluticason inhalatiemiddelen. Maart 2017. Via: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2017/03/20/begeleid-patienten-bij-omzetting-van-salmeterol-fluticason-inhalatiemiddelen>.



Tabel 2. Stof- en merknamen van beschikbare inhalatoren (incl. de stof- en merknamen van de in dit artikel genoemde geneesmiddelen).

Geregistreerde indicatie	stofnaam	merknaam®	soort inhalator	naam inhalator	dosering (µg) (DDD) ^a	kosten per 30 dagen (€) ^b
astma	budesonide	merkloos	dosisaerosol	niet nader omschreven	800	35,28-35,88
		merkloos	poederinhalator	Cyclohaler	800	13,56-21,27
		merkloos	poederinhalator	Easyhaler	800	26,86
		merkloos	poederinhalator	Novolizer	800	26,94
		Pulmicort	poederinhalator	Turbuhaler	800	27,64
		merkloos	vernevelvloeistof	niet van toepassing	1500	75,29
		Pulmicort	vernevelvloeistof	niet van toepassing	1500	75,29
astma	budesonide/ salmeterol	Busalair	poederinhalator	niet nader omschreven	800/100	57,22
astma	ciclesonide	Alvesco	dosisaerosol	niet nader omschreven	160	12,20
astma	fluticason/ formoterol	Flutiform	dosisaerosol	niet nader omschreven	600/24	38,40
astma en COPD	beclometason	merkloos	dosisaerosol	niet nader omschreven	800	6,49-10,04
		QVAR	dosisaerosol	Autohaler ^c	800	42,76

		QVAR	dosisaerosol	Redihaler ^c	800	42,76
		merkloos	poederinhalator	Cyclohaler	800	9,42
astma en COPD	beclometason/ formoterol	Foster	poederinhalator	Nexthaler	800/24	48,18
astma en COPD	budesonide/ formoterol	Symbicort	dosisaerosol	niet nader omschreven	800/24	48,73
		Bufoler	poederinhalator	Easyhaler	800/24	43,43-48,63
		Duoresp	poederinhalator	Spiromax	800/24	38,60-38,80
		Symbicort	poederinhalator	Turbuhaler	800/24	38,65
astma en COPD	fenoterol/ ipratropium	Berodual	dosisaerosol	niet nader omschreven	300/ 120	7,34
astma en COPD	fluticason	Flixotide	dosisaerosol	niet nader omschreven	600	18,78
		Flixotide	poederinhalator	Diskus	600	19,20
		Flixotide	vernevelvloeistof	niet van toepassing	1500	77,91
astma en COPD	fluticason/ salmeterol	merkloos	dosisaerosol	niet nader omschreven	600/100	20,76-30,69
		Seretide	dosisaerosol	niet nader omschreven	600/100	24,65-44,13
		merkloos	poederinhalator	Elpenhaler	600/100	33,98-43,50
		Aerivio	poederinhalator	Spiromax	600/100	42,90
		Airfusal	poederinhalator	Forspiro	600/100	22,82-42,95
		Seretide	poederinhalator	Diskus	600/100	24,89-35,25
astma en COPD	fluticason/ vilanterol	Relvar	poederinhalator	Ellipta	600/22	33,01-44,13
astma en COPD	formoterol	Atimos	dosisaerosol	niet nader omschreven	24	22,27
		Foradil	poederinhalator	niet nader omschreven	24	21,97
		merkloos	poederinhalator	Cyclohaler	24	21,97
		merkloos	poederinhalator	Easyhaler	24	14,50-15,87

		merkloos	poederinhalator	Novolizer	24	21,69
		Oxis	poederinhalator	Turbuhaler	24	21,97
astma en COPD	ipratropium	merkloos	dosisaerosol	niet nader omschreven	120	5,39
astma en COPD	salbutamol	merkloos	dosisaerosol	Redihaler ^C	800	9,43
		merkloos	dosisaerosol	niet nader omschreven	800	2,63-2,81
		Airomir	dosisaerosol	Autohaler ^C	800	9,43
		Ventolin	dosisaerosol	niet nader omschreven	800	2,81
		Ventolin	poederinhalator	Diskus	800	5,32
		merkloos	poederinhalator	Cyclohaler	800	11,54
		merkloos	poederinhalator	Novolizer	800	7,62
		merkloos	vernevelvloeistof	niet van toepassing	10000	10,00
		Salamol Steri-Neb	vernevelvloeistof	niet van toepassing	10000	13,62
		Ventolin	vernevelvloeistof	niet van toepassing	10000	10,02
astma en COPD	salmeterol	Serevent	dosisaerosol	niet nader omschreven	100	27,07
		Serevent	poederinhalator	Diskus	100	27,44
astma en COPD	terbutaline	Bricanyl	poederinhalator	Turbuhaler	2000	8,81
astma en COPD	tiotropium	Spiriva	dosisaerosol	Respimat ^d	5	38,17
		Spiriva	poederinhalator	Handihaler	10	40,07
		Tiotrus	poederinhalator	Zonda	10	43,60
bronchospasmebij COPD	ipratropium/ salbutamol	merkloos	vernevelvloeistof	niet van toepassing	300/10000	13,51-18,00
COPD	aclidinium	Eklira	poederinhalator	Genuair	644	34,47
COPD	aclidinium/ formoterol	Duaklir	poederinhalator	Genuair	644/24	45,50
COPD	glycopyrronium	Seebri	poederinhalator	Breezhaler	44	34,37
COPD	glycopyrronium/indacaterol	Ultibro	poederinhalator	Breezhaler	44/150	52,09
COPD	indacaterol	Onbrez	poederinhalator	Breezhaler	150	17,64-31,33

	ipratropium	Atrovent	dosisaerosol	niet nader omschreven	120	5,39
		Atrovent	vernevelvloeistof	niet van toepassing	300	7,27
		Ipraxa Steri-Neb	vernevelvloeistof	niet van toepassing	300	7,27
	ipratropium/salbutamol	Combivent	vernevelvloeistof	niet van toepassing	300/10000	36,56
		Ipramol	vernevelvloeistof	niet van toepassing	300/10000	36,63
COPD	olodaterol	Striverdi	dosisaerosol	Respimat ^d	5	29,75
COPD	olodaterol /tiotropium	Spiolto	dosisaerosol	Respimat ^d	5/5	54,46
COPD	umeclidinium	Incruse	poederinhalator	Ellipta	55	36,08
COPD	umeclidinium/ vilanterol	Anoro	poederinhalator	Ellipta	55/22	44,90

^a 'Defined Daily Dose'. ^b Prijzen gebaseerd op de G-standaard van de KNMP van maart 2017. ^c Ademgestuurde dosisaerosolen (pag. 27). ^d Zogenoemde zachtmistinhalator (pag. 26).

Gerelateerde artikelen

- [Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD](#)
10-03-2016
- [Lokale behandeling psoriasis vulgaris](#)
01-07-2011 | drs M. Tijssen
- [Behandeling van jicht](#)
05-10-2010 | dr H.J.E.M. Janssens
- [Multiple sclerose I. Behandeling van exacerbaties en ziektebeloop](#)
01-06-2008 | dr D. Bijl, drs J.P. Schipper
- [Medicamenteuze therapie van inflammatoire darmziekten. II. Ziekte van Crohn](#)
01-03-2006 | mw dr J. van der Woude
- [Medicamenteuze therapie van inflammatoire darmziekten. I. Colitis ulcerosa](#)
01-02-2006 | mw dr J. van der Woude
- [Langzaamwerkende antireumatica](#)
01-06-2001
- [De lokale behandeling van 'eczeem'](#)
17-08-1983
- [Medicamenteuze behandeling van acne vulgaris](#)
18-11-1982
- [Dermale toepassing van corticosteroïden](#)
13-05-1981
- [Geneesmiddelen bij CARA](#)

27-01-1981

- [Vaste geneesmiddelencombinaties op losse schroeven](#)
10-12-1980
- [Medicamenteuze behandeling bij leverafwijkingen](#)
07-07-1978
- [Antidiarrhoica](#)
10-06-1977
- [Geneesmiddelen bij psoriasis](#)
05-09-1975
- [Bijwerkingen en kinderen / '3 dd'](#)
14-06-1974
- [Overbodige farmacotherapie / Orale spasmolytica voor het maagdarmkanaal](#)
31-05-1974
- [Corticosteroiden bij shock / Wegwerken van bijwerkingen](#)
07-09-1973
- [Lokale toepassing van corticosteroiden / Het combinatiepreparaat trimethoprim/sulfamethoxazol](#)
23-02-1973
- [Percutane resorptie van fluorcorticosteroiden / De 'inerte' hulpstof / L-dopa in de praktijk](#)
12-03-1971
- [ACTH thans](#)
14-02-1969
- [Ophthalmologische complicaties van corticosteroid-behandeling / Zwanevang der flavonoiden](#)
19-07-1968
- [Corticosteroidpreparaten voor uitwendig gebruik bij de behandeling van dermatologische afwijkingen](#)
20-07-1967

Copyright © 2019 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>