

Het voorschrijven van astmamedicatie bij kinderen: wat kunnen we leren van apotheekgegevens?

Asthma medication prescriptions for children: what can we learn from pharmacy records?

Dr. S.J.H. Vijverberg¹, prof. dr. A.H. Maitland-van der Zee²

Dit artikel is een bewerking van Arabkhazaeli A, Vijverberg SJH, Van der Ent CK, et al. Asthma treatment patterns in Dutch children using medication dispensing data. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:606-8.

SAMENVATTING

Inhalatiecorticosteroïden en luchtwegverwijders zijn de meestgebruikte chronische medicaties bij Nederlandse kinderen. Astmabehandeling vindt plaats volgens een medicamenteus stappenplan, waarbij de behandeling met 1 stap per keer kan worden bijgesteld. Er is echter weinig bekend in hoeverre dit stappenplan gevolgd wordt in de klinische praktijk. Het onderzoeken van patronen van medicatie-afgiften in apotheekdata kan inzicht geven in het voorschrijfgedrag van artsen. Farmaco-epidemiologisch onderzoek laat zien dat Nederlandse artsen regelmatig met meer dan 1 behandelstap de medicatie van astmatische kinderen wijzigen. Specialisten doen dit vaker dan huisartsen. Tevens komt dit vaker voor bij oudere kinderen en bij kinderen die al in een hogere behandelstap behandeld worden. De vraag rijst of de huidige behandelrichtlijnen nog wel voldoende aansluiten bij de klinische praktijk. (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:11-14)

SUMMARY

Inhalation corticosteroids and bronchodilators are the most commonly used chronic medications in Dutch children. Children with asthma are treated according to a stepwise approach. Asthma treatment should be adapted with one step at a time in order to reach or maintain asthma control. Little is known about how well this stepwise approach is followed in clinical practice. Analysis of prescription data patterns obtained from pharmacy dispensing systems can provide more insights in the prescription behaviour of physicians. Pharmacoepidemiological research shows that Dutch physicians regularly change asthma treatment in children with more than 1 step at a time. Specialists are more likely to do this compared to GPs. In addition, prescriptions are more often changed with more than 1 step in older children and in children who are already treated at a higher treatment step. The question arises whether the current treatment guidelines still align with current clinical practice.

¹universitair docent Longziekten, afdeling Longziekten, ²hoogleraar Precision Medicine in Respiratory Diseases, afdeling Longziekten en Kinderlongziekten/Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. S. Vijverberg, universitair docent, afdeling Longziekten, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: +31 205662763, e-mailadres: s.j.vijverberg@amc.uva.nl

Belangenconflict/Financiële ondersteuning: het beschreven onderzoek is uitgevoerd bij de divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht, Utrecht. Het PACMAN-onderzoek is mede mogelijk gemaakt door een strategische alliantie tussen UIPS en GlaxoSmithKline.

Trefwoorden: apotheekgegevens, astma, kinderen, medicijnen.

Keywords: asthma, children, medication, pharmacy prescription data.

ONTVANGEN 18 JUNI 2018, GEACCEPTTEERD 14 SEPTEMBER 2018.

BOX 1. Richtlijn Astmabehandeling bij kinderen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

Stap 1	SABA (zo nodig)
Stap 2	SABA (zo nodig) + ICS in startdosering of LTRA als alternatief bij slechte inhalatietechniek
Stap 3	SABA (zo nodig) + verdubbeling startdosering ICS; of toevoeging LABA. LTRA als alternatief voor LABA
Stap 4	SABA (zonodig) + indien effect LABA: continueren LABA en verdubbelen ICS of toevoegen LTRA; geen effect LABA: staken LABA en verdubbelen ICS of toevoegen LTRA
Stap 5	SABA (zonodig) + hoge dosering ICS + LABA en LTRA

SABA= kortwerkende bèta-2-agonist, ICS= inhalatiecorticosteroiden, LTRA= leukotriënenreceptorantagonist, LABA= langwerkende bèta-2-agonist.

INLEIDING

Astma is de meestvoorkomende chronische ziekte bij kinderen. Uit onderzoek blijkt dat ongeveer 14% van de kinderen boven de 6 jaar astmaklachten heeft.¹ Inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijders zijn de meestgebruikte chronische medicaties bij Nederlandse kinderen. Ongeveer 7,5% van de kinderen tussen de 0-18 jaar gebruikt astmamedicijnen.² Astmabehandeling vindt plaats volgens een medicamenteus stappenplan conform de GINA-richtlijn, waarbij het doel is om een zo goed mogelijke astmacontrole te behalen met zo weinig mogelijk medicatie.³ Als de astmaklachten van een kind onvoldoende gecontroleerd zijn, wordt geadviseerd de behandeling met 1 stap op te hogen. Als de klachten voldoende gecontroleerd zijn gedurende een periode van 3 maanden wordt geadviseerd 1 medicatiestap omlaag te gaan. Er is echter weinig bekend in hoeverre de richtlijnen gevolgd worden in de klinische praktijk.

FARMACO-EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

Het onderzoeken van patronen van medicatie-afgiften kan inzicht geven in het voorschrijfgedrag van artsen. In een retrospectieve studie onderzochten we apotheekgegevens van 3573 kinderen, beschikbaar via openbare apotheken die deelnamen aan het UPPER-netwerk van de Universiteit Utrecht.^{4,5} Kinderen in de leeftijd van 4-12 jaar werden geselecteerd voor deelname aan de PACMAN-studie op voorwaarde van recent astmamedicatiegebruik: minimaal 3 recepten voor astmamedicatie in de afgelopen 2 jaar en minimaal 1 in de afgelopen 6 maanden.⁶ Van deze kinderen is vervolgens de medicatiegeschiedenis vanaf hun geboorte geanalyseerd. Elke medicatie-uitgifte (gedefinieerd

als medicatie afgeleverd op dezelfde datum) werd gecategoriseerd volgens de astmarichtlijnen (zie Box 1).⁷ Indien er geen astmamedicatie werd afgeleverd in een periode van 6 of meer maanden werd aangenomen dat een kind op dat moment geen astmamedicijnen gebruikte (stap 0). Exacerbaties worden vaak behandeld met een korte kuur orale corticosteroiden (OCS). Daarom werd het gebruik van OCS als een aparte behandelstap geclassificeerd ('OCS'), buiten de normale behandelstappen. Van elk opvolgend recept werd geanalyseerd of het zou leiden tot een verandering in de medicatiestap. Indien er sprake was van een verandering werd bijgehouden of het een verandering van 1 stap of meerdere stappen tegelijkertijd betrof. Door middel van logistische regressieanalyse is onderzocht of de volgende factoren worden geassocieerd met het ophogen van de astmamedicatie met meer dan 1 stap tegelijkertijd: voorgaande behandelstap, voorschrijver (specialist vs. huisarts), leeftijd van kind ten tijde van de uitgifte (jonger of ouder dan 4 jaar) en geslacht van het kind.

RESULTATEN

In totaal waren er 61.127 astmamedicatie-uitgiften beschikbaar van 3573 kinderen. De gemiddelde leeftijd van de kinderen ten tijde van uitgifte was 6,0 jaar ($\pm 3,1$). Het grootste deel van de kinderen was mannelijk (63,2%). De meestvoorgeschreven behandelstap was stap 2 (zie Box 1; 37,1% van alle voorschriften). Ruim 9% van de voorschriften voldeed niet aan de behandelstappen volgens de richtlijnen (met betrekking tot de keuze van de medicatie), met als gevolg dat deze voorschriften werden geëxcludeerd bij de analyses van de behandelstappen (step up vs. down). Hierdoor bleven er 55.486 astmamedicatie-uitgiften over voor de verdere analyses. Er werden 30.926 veranderingen

TABEL 1. Analyse van apotheekgegevens van kinderen die astmamedicijnen voorgeschreven krijgen (PACMAN-studie)*,²

	Voorgaande behandelstap					
	Stap 0	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5
	n=8442	n=9056	n=8711	n=3473	n=1137	n=107
Volgende stap						
Stap 0 (%)		32,9	43,6	30,0	20,1	9,3
Stap 1 (%)	37,6		36,2	33,0	30,2	24,3
Stap 2 (%)	43,9	43,4		24,7	22,3	31,8
Stap 3 (%)	13,2	14,9	11,4		18,4	14,0
Stap 4 (%)	3,0	4,0	3,4	7,4		15,0
Stap 5 (%)	0,1	0,3	0,4	0,3	1,8	
OCS (%)	2,2	4,4	5,0	4,5	7,1	5,6
Totaal (%)	100	100	100	100	100	100

*Resultaten zijn uitgezet als percentages van veranderingen per voorgaande astma-behandelstap. Totaal aantal veranderingen: n=30.926. OCS= orale corticosteroiden, groen= verandering van 1 behandelstap, roze= verandering van 2 behandelstappen, rood= verandering van meer dan 2 behandelstappen.

in astmamedicatiestappen waargenomen en ruim 80% van alle astmamedicatierecepten werd voorgeschreven door huisartsen. In Tabel 1 wordt de proportie van veranderingen in elke behandelstap weergegeven.⁴ Ongeveer de helft van alle veranderingen betrof verandering van 1 behandelstap (zoals men zou verwachten volgens de behandelrichtlijnen), 45,5% van alle veranderingen betrof een verandering in 1 conventionele astmamedicatiestap en 4,1% betrof een OCS-voorschrift (waarschijnlijk duidend op een exacerbatie). De veranderingen van behandelstappen van kinderen die werden behandeld volgens stap 1 (zie Box 1) betroffen het vaakst 1 astmamedicatiestap omhoog of omlaag. In totaal was 76,3% van de wijzigingen in deze groep een wijziging van 1 behandelstap (omhoog naar stap 2: 43,4% en omlaag naar stap 0: 32,9%). Bij de andere groepen was de proportie van wijzigingen met 1 behandelstap kleiner. Kinderen in stap 0 gingen het vaakst met meer dan 1 stap omhoog (60,2% van de wijzigingen), terwijl kinderen in stap 5 het vaakst met meer dan 1 stap omlaag gingen (79,4% van de wijzigingen). Patiënten die werden behandeld in een hogere behandelstap hadden een hogere kans om met meer dan 1 stap tegelijkertijd te ver-

anderen. Tevens hadden kinderen boven de 4 jaar een hoger risico ten opzichte van kinderen onder de 4 jaar ('odds ratio' [OR]: 1,5, p<0,01), en pasten specialisten (zoals kinderartsen) vaker de behandeling met meer dan 1 stap aan dan huisartsen (OR: 1,4, p<0,01). Er was geen statistisch significant verschil in de verandering van het astmamedicatiebeleid tussen jongens en meisjes.

CONCLUSIE

Uit de analyse van apotheekgegevens blijkt dat het aanpassen van astmamedicatie met meer dan 1 stap regelmatig voorkomt. Specialisten doen dit vaker dan huisartsen en de kans is groter bij kinderen die ouder zijn of al in een hogere behandelstap behandeld worden. Het kan zijn dat dit de onvoorspelbaarheid van ernstiger astma reflecteert, evenals het vaker voorkomen van exacerbaties en co-morbiditeiten bij kinderen die behandeld worden in de tweede lijn. Bij de geobserveerde verschillen tussen oudere en jongere kinderen zou wellicht ook kunnen meespelen dat bij jongere kinderen luchtweginfecties vaker voorkomen die astmaklachten kunnen veroorzaken. Aangezien er geen gedetailleerde klinische gegevens beschikbaar waren, konden we de ver-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Uit analyse van apotheekgegevens blijkt dat ongeveer de helft van de aanpassingen van astmamedicatie bij kinderen niet de stapsgewijze benadering volgt zoals deze in de richtlijnen staat aangegeven.**
- 2 De vraag rijst of de huidige behandelrichtlijnen nog wel voldoende aansluiten bij de klinische praktijk.**

andering in behandelstappen niet koppelen aan klinische uitkomsten, zoals ernst van de ziekte. Op basis van dit onderzoek kunnen geen uitspraken worden gedaan over de achterliggende beweegredenen van de artsen met betrekking tot de aanpassing van de behandeling. Alhoewel een richtlijn slechts een richtlijn is en lokaal en per patiënt kan worden aangepast, rijst de vraag of de huidige behandelrichtlijnen nog wel voldoende aansluiten bij de klinische

praktijk. Aangezien er steeds betere mogelijkheden bestaan om verschillende astmafenotypes te onderscheiden, en verschillende fenotypes verschillend kunnen reageren op behandeling, ligt het in de lijn der verwachting dat een 'one size fits all'-astmabehandeling spoedig plaats zal maken voor een 'behandeling op maat', waarbij behandelstappen beter zijn afgestemd op een specifiek astmafenotype.⁸⁻¹¹

REFERENTIES

1. Wijga AH, Van Buul LW, Blokstra A, et al. Astma bij kinderen tot 12 jaar. Resultaten van het PIAMA-onderzoek. RIVM Rapport 260384001/2011. 2011. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260384001.pdf>. Geraadpleegd 14 september 2018.
2. Wijga AH, Van Buul LW, Zuidgeest MGP, et al. Kinderen en astmamedicatie. Kennis en attitudes van ouders. RIVM Rapport 260384002/2011. 2011. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260384002.pdf>. Geraadpleegd 14 september 2018.
3. Global Initiative for Asthma. 2017 GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. Beschikbaar via: www.ginasthma.org. Geraadpleegd 6 juni 2018.
4. Arabkhazaeli A, Vijverberg SJH, Van der Ent CK, et al. Asthma treatment patterns in Dutch children using medication dispensing data. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:606-8.
5. Koster ES, Blom L, Philbert D, et al. The Utrecht Pharmacy Practice network for Education and Research: a network of community and hospital pharmacies in the Netherlands. *Int J Clin Pharm* 2014;36:669-74.
6. Koster ES, Raaijmakers JA, Koppelman GH, et al. Pharmacogenetics of anti-inflammatory treatment in children with asthma: rationale and design of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics* 2009;10:1351-61.
7. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. NVK Richtlijn Astma bij kinderen. 2013. Beschikbaar via: <http://www.nvk-richtlijnen.nl/astma>. Geraadpleegd 18 juni 2018.
8. Neerincx AH, Vijverberg SJ, Bos LD, et al. Breathomics from exhaled volatile organic compounds in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:1616-27.
9. Kuo CH, Pavlidis S, Loza M, et al. A transcriptome-driven analysis of epithelial brushings and bronchial biopsies to define asthma phenotypes in U-BIO-PRED. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:443-55.
10. Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:413-420.e6.
11. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9.