

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
6 december 2010

Uw kenmerk
Farma-3038890

Datum
26 april 2011

Ons kenmerk
ZA/2011043947

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 11/29: aztreonam (Cayston®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 6 december 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot aztreonam (Cayston®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en het CFH rapport. Beide zijn als bijlage toegevoegd.

Aztreonam is geregistreerd voor de suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten vanaf 18 jaar met cystische fibrose. Cayston® bevat aztreonam lysine (in situ gevormd uit 75 mg aztreonam) als een steriel gelyofiliseerd poeder in een injectieflacon en een ampul met 1 ml steriel oplosmiddel (0,17% g/v natriumchloride). Na reconstitutie van het poeder met het oplosmiddel bevat de verneveloplossing 75 mg aztreonam (als lysine).

In de behandeling van volwassen patiënten met cystische fibrose en chronische *P. aeruginosa*-infectie heeft aztreonam-inhalatie een gelijke therapeutische waarde als inhalatie van tobramycine of colistine. De gunstige effecten van aztreonam en de beperkte omvang van ongunstige effecten zijn onvoldoende voor een therapeutische meerwaarde, omdat er slechts één, open effectiviteitsonderzoek is en omdat de ervaring met het middel beperkt is. Aztreonam is onvoldoende onderzocht bij kinderen.

Aztreonam kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, in het bestaande cluster van tobramycine en colistine. De standaarddagdoses zijn respectievelijk 225 mg, 300 mg en 3 miljoen IE.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 11/29
aztreonam (Cayston®)**

Vastgesteld in de vergadering van 18 april 2011

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010142960

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

		Samenvatting
1	1.	Inleiding
1	2.	aztreonam (Cayston®)
		.
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport aztreonam

1. Inleiding

In de brief van 6 december 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor Zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Cayston®.

2. aztreonam (Cayston®)

Samenstelling

Aztreonam, 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

Geregistreeerde indicatie

“Suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten vanaf 18 jaar met cystische fibrose.”

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Aztreonam is vergeleken met de standaardbehandeling, die bestaat uit inhalatie van tobramycine of colistine. Informatie over deze vergelijking staat in het Farmacotherapeutisch rapport over aztreonam.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De geregistreeerde indicaties van de 3 middelen zijn als volgt:

- aztreonam: Suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten vanaf 18 jaar met cystische fibrose.
- tobramycine: Langetermijnbehandeling van chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij cystic fibrosis (mucoviscidosis) patiënten van 6 jaar en ouder.
- colistine: Behandeling van kolonisatie en chronische infecties van de long door gevoelige *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystic fibrosis (mucoviscidose).

Conclusie: het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Alle 3 middelen worden verneveld en geïnhaleerd.

Conclusie: de toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Aztreonam is geregistreerd voor patiënten vanaf 18 jaar, tobramycine voor patiënten van 6 jaar en ouder en colistine voor patiënten van 2 jaar en ouder. Er is geen toedieningsvorm die bestemd is voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

- In één gerandomiseerd, maar open onderzoek onder patiënten met cystische fibrose en chronische *P. aeruginosa*-infectie waren sommige behandelresultaten van intermitterende aztreonam-kuren gedurende een half jaar gunstiger dan die van intermitterende tobramycine-kuren. Andere behandelresultaten waren niet gunstiger, niet klinisch relevant verschillend of niet gerapporteerd. De werkzaamheid van tobramycine komt overeen met die van colistine.
- Van aztreonam-inhalatie zijn geen ernstige bijwerkingen bekend, terwijl tobramycine-inhalatie kan leiden tot verlies van gehoor of nierfunctie. Colistine en aztreonam worden gebruikt na bronchodilatatie vanwege de kans op bronchospasme. Bij alle 3 middelen is de ontwikkeling van resistentie niet uit te sluiten.
- De ervaring met aztreonam is beperkter dan die met tobramycine of colistine.
- De toepasbaarheid van aztreonam bij volwassen CF-patiënten komt overeen met die van tobramycine en colistine. Van aztreonam zijn er minder gegevens over interacties. Van tobramycine en colistine zijn interacties bekend met meerdere middelen.
- Het gebruiksgemak van aztreonam komt overeen met dat van tobramycine en colistine. Aztreonam en colistine zijn bewerkelijker. Tobramycine heeft een langere inhalatietijd.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de (beperkte) beschikbare gegevens wordt aztreonam beschouwd als onderling vervangbaar met tobramycine en colistine.

2.a.5. Standaarddosering

De DDD van aztreonam is 4 gram. De geregistreerde dosering van 75 mg 3 dd valt daarbuiten. De standaarddosering is 75 mg 3 dd.

3. Conclusie

Aztreonam, poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing, is onderling vervangbaar met tobramycine-verneveloplossing en colistine, poeder voor verneveloplossing met oplosmiddel. Aztreonam kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, in het bestaande cluster van tobramycine en colistine. De standaarddagdoses zijn respectievelijk 225 mg, 300 mg en 3 miljoen IE.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport aztreonam (Cayston®) bij de indicatie 'chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij cystische fibrose'

Aztreonam(lysine), 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

Geregistreerde indicatie. "Suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten vanaf 18 jaar met cystische fibrose."

Dosering. 75 mg 3 maal per 24 uur gedurende 28 dagen.

Werkingsmechanisme. Aztreonam is een synthetisch, monocyclisch bètalactamantibioticum dat actief is tegen gramnegatieve aërobe pathogenen, waaronder *P. aeruginosa*. Aztreonam bindt aan penicillinebindende proteïnen van gevoelige bacteriën, wat leidt tot remming van de bacteriële celwandsynthese, gevolgd door filamentvorming en cellysis.

Bijzonderheid. Aztreonam is erkend als weesgeneesmiddel. De EMA heeft in 2004 aztreonam voor inhalatie aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van gramnegatieve infecties bij cystische fibrose. In september 2009 is het middel in de EU geregistreerd voor de suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *P. aeruginosa* bij patiënten vanaf 18 jaar met cystische fibrose.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één gerandomiseerd, maar open onderzoek onder patiënten met cystische fibrose en chronische *P. aeruginosa*-infectie waren sommige behandelresultaten van intermitterende aztreonam-kuren gedurende een half jaar gunstiger dan die van intermitterende tobramycine-kuren. Andere behandelresultaten waren niet gunstiger, niet klinisch relevant verschillend of niet gerapporteerd. De werkzaamheid van tobramycine komt overeen met die van colistine.

Ongunstige effecten. Van aztreonam-inhalatie zijn geen ernstige bijwerkingen bekend, terwijl tobramycine-inhalatie kan leiden tot verlies van gehoor of nierfunctie. Colistine en aztreonam worden gebruikt na bronchodilatatie vanwege de kans op bronchospasme. Bij alle 3 middelen is de ontwikkeling van resistentie niet uit te sluiten.

Ervaring. De ervaring met aztreonam is beperkter dan die met tobramycine of colistine.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van aztreonam bij volwassen CF-patiënten komt overeen met die van tobramycine en colistine. Van aztreonam zijn er minder gegevens over interacties. Van tobramycine en colistine zijn interacties bekend met meerdere middelen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van aztreonam komt overeen met dat van tobramycine en colistine. Aztreonam en colistine zijn bewerkelijker. Tobramycine heeft een langere inhalatietijd.

Eindconclusie. In de behandeling van volwassen patiënten met cystische fibrose en chronische *P. aeruginosa*-infectie heeft aztreonam-inhalatie een gelijke therapeutische waarde als inhalatie van tobramycine of colistine. De deels gunstige effecten van aztreonam en de afwezigheid van ongunstige effecten zijn onvoldoende voor een therapeutische meerwaarde, omdat er slechts één, open effectiviteitsonderzoek is en omdat de ervaring met het middel beperkt is. Aztreonam is onvoldoende onderzocht bij kinderen.

1. Aandoening¹⁻⁵

Symptomen. Cystische fibrose (CF; taaislijmziekte) wordt gekenmerkt door taaie secreties in diverse organen. Deze slijmophopingen beperken het transport van bijvoorbeeld afvalstoffen uit de luchtwegen en verteringsenzymen uit de pancreas. Op de kinderleeftijd staan vooral recidiverende luchtweginfecties op de voorgrond en gastro-intestinale symptomen, zoals meconiumileus, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie. Oudere CF-patiënten krijgen ook klachten van osteoporose, diabetes mellitus, levercirrose en fertiliteitsstoornissen.¹

Patiënten met cystische fibrose krijgen na kortere of langere tijd een chronische luchtweginfectie met bacteriën, vooral *Pseudomonas aeruginosa* en *Staphylococcus aureus*. Deze onderhouden het proces van infectie en ontsteking. Gevolgen hiervan zijn beschadiging van longparenchym en luchtwegen en achteruitgang van de longfunctie.

Ontstaanswijze. CF is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het CFTR-gen, dat codeert voor het CFTR-eiwit (CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Dit eiwit gedraagt zich als een chloride-kanaal. Verminderd transport van chloride-ionen en water uit secretoire epitheelcellen veroorzaakt taai slijm. Taai slijm bevordert infecties.

In Nederland heeft 95% van de CF-patiënten een deletie van fenylalanine op aminozuurpositie 508 (deltaF508-mutatie) op tenminste 1 chromosoom; 58% is homozygoot en 37% heterozygoot.² Bij de andere 5% komt de A455E-mutatie het vaakst voor.

Door de genoemde slijmophopingen zijn patiënten met CF gevoelig voor het krijgen van infecties met bacteriën zoals *P. aeruginosa*.

Prevalentie. Er zijn in Nederland ongeveer 1300 patiënten met CF: 53% man en 47% vrouw, met een gemiddelde leeftijd van 20 jaar.² De leeftijdsverdeling is: 53% < 18 jaar en 47% ≥ 18 jaar. De mediane leeftijd van de kinderen is 10 jaar en die van de volwassenen is 30 jaar.

Chronische infectie met *P. aeruginosa* komt voor bij eenderde van de kinderen en bij tweederde van de volwassen patiënten.¹⁻³ De prevalentie is 94% bij patiënten met homozygotie voor de deltaF508-mutatie en 33% bij patiënten met de A455E-mutatie.⁴

Ernst. Het gevolg van het taaie slijm is progressief functieverval van meerdere organen, zoals darm, pancreas, lever en longen. De irreversibele schade aan de longen vormt de frequentste doodsoorzaak bij CF-patiënten. Patiënten die homozygoot zijn voor de deltaF508-mutatie, hebben een ernstiger ziektebeloop dan patiënten met de A455E-mutatie.⁴ Met de huidige behandeling is de mediane levensverwachting van patiënten met CF ongeveer 35 jaar.^{1 4}

Een chronische *Pseudomonas*-infectie hangt sterk samen met een dalende longfunctie en een slechtere overleving.¹

Een belangrijke maat voor de longfunctie is het geforceerde expiratoire 1-secondevolume (FEV1). Deze is bij gezonde 20-jarigen 4,5 (mannen) resp. 3,25 (vrouwen) liter. De FEV1 wordt in de praktijk en ook in dit rapport uitgedrukt in % van de voorspelde waarde, dat wil zeggen dat de in liters gemeten FEV1 is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en lichaamslengte. De mediane FEV1 van kinderen met CF is 86% van de voorspelde waarde en van volwassen CF-patiënten 59%.²

CF-patiënten met een chronische *P. aeruginosa*-infectie hebben een ernstiger luchtwegobstructie (gem. 15% lagere FEV1) dan CF-patiënten zonder deze infectie.¹

Behandeling.⁵ Er is geen systemische behandeling om de productie en functie van het aangedane CFTR-eiwit te herstellen. Daarom is het behandeldoel het vertragen van de ziekteprogressie. Behandeling van longinfectie is van belang om de longfunctie te behouden.

In de reguliere CF-zorg wordt van elke patiënt bij elk polikliniekbezoek sputum afgenomen voor een kweek en resistentiebepaling. Er zijn gemiddeld 4 routinecontroles per jaar. Zodoende is steeds bekend welke bacterie een patiënt bij zich heeft.

Antibiotische behandeling van longinfectie met *P. aeruginosa* is te verdelen in: (a) eradicatie van de eerste infectie, (b) onderdrukking van chronische infectie en (c) behandeling bij een infectieuze exacerbatie. Een exacerbatie is een klinische verslechtering met hoesten, toename van sputumproductie, koorts en algemene malaise.

- Eradicatiebehandeling bestaat uit: tobramycine 2 dd per inhalatie gedurende 1 maand, of ciprofloxacine 2 dd per os gedurende 3 weken en colistine 2 dd per inhalatie gedurende 3 maanden.

- Exacerbatie-behandeling bestaat uit: chinolonen per os in lichte gevallen en antibiotica intraveneus als het chinolon onvoldoende effect heeft of als de exacerbatie ernstig is. Als intraveneuze antibiotica worden meestal ceftazidim en tobramycine gebruikt. Bij thuisbehandeling wordt meestal ceftazidim of tazobactam-piperacilline gegeven, maar ook tobramycine kan thuis intraveneus worden gegeven.

Dit rapport gaat over CF-patiënten met een chronische longinfectie met *P. aeruginosa*. Zij worden behandeld met vernevelde tobramycine of colistine, aangevuld met azithromycine per os.⁵ In Nederland gebruikt 31% van de volwassenen tobramycine-verneveling, 33% colistine en 59% macroliden. Onder de kinderen zijn de percentages: 21% tobramycine-verneveling, 12% colistine en 25% macroliden.² Er worden kuren gegeven van 4 weken met intervallen van 4 weken, om resistentieontwikkeling tegen te gaan. De behandeling is in opzet levenslang.⁵

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Volgens de landelijke richtlijn uit 2007 bestaat de standaard-inhalatiebehandeling uit tobramycine of colistine, waarbij de effectiviteit van tobramycine beter is onderbouwd.⁶ Ook in de Europese consensus uit 2009 wordt geen voorkeur uitgesproken voor een van beide middelen.⁷ De CFH heeft in 2005 geoordeeld dat de werkzaamheid van colistine vergelijkbaar leek met die van tobramycine, terwijl er geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen naar voren waren gekomen.⁸

In dit rapport is vooral ingegaan op de vergelijking van aztreonam met tobramycine. De placebogecontroleerde onderzoeken met aztreonam en ook het vervolgonderzoek zijn daarbij vermeld omdat ze een indruk geven van de effectiviteit van aztreonam. Volgens de EMA-richtlijn uit 2009 moet in een onderzoek naar de behandeling van een chronische infectie met *P. aeruginosa* de comparator een actieve behandeling zijn en geen placebo.⁹ EMA erkent daarbij dat in studies met vernevelde middelen blinderen een probleem kan zijn, aangezien de middelen verschillen in uiterlijk en smaak en worden toegediend met verschillende inhalatoren.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 9 december 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: cystic fibrosis, tobramycin, colistin, aztreonam. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabel 1 geeft weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur; jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
clinical study report in dossier* ¹⁰	open RCT (B)	n = 268; geslacht: man: 50% gem. leeftijd: 26 jaar (uitersten: 6-69) ≥ 18 jaar: 78% patiënten ≥ 18 jaar: - gem. CFQ-R-RSS-score: 62 vs 55 (p = 0,02) - % patiënten met tobramycine-MIC > 4 microg/ml: 31 vs 31 - % patiënten met multidrug-resistentie: 30 vs 38†	aztreonam 75 mg 3 dd versus tobramycine 300 mg 2 dd, gedurende 3 x 4 weken met intervallen van 4 weken; follow-upduur: 24 weken	- relatieve FEV1-verandering tijdens 1e kuur - absolute FEV1-verandering tijdens de 3 kuren
Retsch-Bogart; ¹¹ 2009	kortdurende, dubbelblinde RCT (B)	n = 164 gem. leeftijd: 30 jaar (uitersten: 7-74) ≥ 18 jaar: 77%	aztreonam 75 mg 3 dd versus placebo, gedurende 4 weken; follow-upduur: 6 weken	impact van ademhalings symptomen op kwaliteit van leven: CFQ-R-RSS
McCoy; ¹² 2008	kortdurende, dubbelblinde RCT (B)	n = 211 gem. leeftijd: 26 jaar (uitersten: 7-65) ≥ 18 jaar: 78%	na voorbehandeling met tobramycine: aztreonam 75 mg 2 dd versus aztreonam 75 mg 3 dd versus placebo, gedurende 4 weken; follow-upduur: 12 weken	tijd tot toediening van andere anti- <i>Pseudomonas</i> -antibiotica
Oerman; ¹³ 2010	open follow-up van placebo-gecontroleerde studies (C)	n = 274 gem. leeftijd: 29 jaar (uitersten: 8-74) ≥ 18 jaar: 80%	aztreonam 75 mg 2 of 3 dd gedurende 9 x 4 weken met intervallen van 4 weken; follow-upduur: 18 maanden	bijwerkingen

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. CFQ-R-RSS = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Respiratory Symptoms Scale. MIC = minimaal inhiberende concentratie.

*De resultaten na 4 weken (1e kuur) zijn in dit rapport niet vermeld, omdat bij deze chronische aandoening de langere follow-upduur relevanter is voor de onderhavige beoordeling.⁹

†Resistentie tegen alle antibiotica in 2 van de 3 klassen: aminoglycosiden, betalactamantibiotica, chinolonen.

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van aztreonam is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Bij CF-patiënten met chronische *P. aeruginosa*-infectie is het behandeldoel de longfunctie te behouden of te verbeteren. De aanbevolen primaire uitkomstmaat is de FEV1 na 6 maanden.⁹ Een FEV1-voordeel van een behandeling moet worden bevestigd met een harde en klinisch relevantere uitkomstmaat, zoals het aantal exacerbaties en het interval daartussen, het percentage patiënten met minder exacerbaties of langere intervalduur, aantal en duur van ziekenhuisopnamen en aantal intraveneuze (antibiotische) behandelingen.

Voor een antibioticum is daarnaast de microbiologische effectiviteit van belang, en ook de selectie van resistente stammen en de kolonie-dichtheid. Fysiologische uitkomstmaten zijn veranderingen in het lichaamsgewicht na tenminste 6 maanden. Voor het meten van de kwaliteit van leven na 3-6 maanden zijn er gevalideerde, ziektespecifieke vragenlijsten.

Tabel 2. Effecten van aztreonam en tobramycine bij patiënten met cystische fibrose en chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa*, na een half jaar waarin werd behandeld met 3 kuren van elk 4 weken met steeds 4 weken interval¹⁰

	<i>aztreonam</i> 75 mg 3 dd (n = 136)	<i>tobramycine</i> 300 mg 2 dd (n = 132)	p
gem. FEV1 in % van voorspelde waarde (SD)			
vooraf	52,30 (15,56)	52,24 (14,57)	0,98
gem. absolute verandering per kuur	+2,05 (0,69)	-0,66 (0,72)	0,002
per 3 kuren	+0,85 (0,60)	-0,50 (0,63)	0,07
idem, in subgroep die tobramycine gebruikten op \geq 84 dagen in voorafgaande jaar*			
vooraf	51,64	51,56	0,97
gem. absolute verandering per 3 kuren (SD)	+3,26 (0,65)	-0,21 (0,66)	0,0002
idem, in subgroep \geq 18 jaar**			
vooraf	51,02 (15,24)	51,25 (15,09)	0,91
gem. absolute verandering per 3 kuren (SD)	+2,30 (0,73)	-0,67 (0,77)	0,002
ziekenhuisopname wegens longaandoening			
% patiënten	24	31	0,11
aantal opnamen	40	58	0,04
mediane aantal dagen tot 1e opname (uitersten)	† (15-169)	† (5-176)	n.e.
gem. opnameduur in dagen (SD)	5,3 (15,7)	5,8 (10,7)	0,34
i.v. toediening antibiotica wegens longaandoening			
% patiënten	36	52	0,003
mediane aantal dagen tot toediening (uitersten)	† (11-177)	151 (1-169)	n.e.
gem. afname <i>P.aeruginosa</i> -dichtheid in log ₁₀ kve/gr sputum (SD)‡			
per kuur	0,55 (0,19)	0,32 (0,19)	0,30
per 3 kuren	0,38 (0,15)	0,31 (0,16)	0,67
gem. toename lichaamsgewicht in kg na 3e kuur (SD)	0,58 (0,41)	0,06 (0,43)	0,29
gem. toename CFQ-R-RSS-score (SD)			
per kuur	6,30 (1,49)	2,17 (1,54)	0,02
per 3 kuren	3,94 (1,31)	1,50 (1,36)	0,11
gem. TSQM-score na 3e kuur (SD)	75,85 (4,58)	61,73 (4,90)	0,01

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume; n.e. = niet evalueerbaar; kve = kolonievormende eenheden. CFQ-R-RSS = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Respiratory Symptoms Scale. Scorebereik: 0 (slechtst mogelijke kwaliteit van leven)-100 (beste mogelijke kwaliteit van leven).

TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication. Scorebereik: 0 (ontevreden)-100 (tevreden).

*Aantal patiënten: 115 (aztreonam) en 113 (tobramycine).

**Aantal patiënten: 108 (aztreonam) en 101 (tobramycine).

†Niet bepaald omdat minder dan de helft van de patiënten was opgenomen of i.v. behandeld met antibiotica.

‡Log₁₀ van x = y en x = 10^y; log₁₀ van 1 = 0; log₁₀ van 2,1 = 0,32; log₁₀ van 3,5 = 0,55; log₁₀ van 10 = 1.

Tabel 3. Effecten van aztreonam in dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met cystische fibrose en chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa*, na 4 weken behandeling

	Retsch-Bogart et al. ¹¹				McCoy et al. ¹²			
	aztreonam 75 mg 3 dd (n = 80)	placebo (n = 84)	verschil	p	aztreonam 75 mg 2 of 3 dd (n = 69 resp. 66)	placebo (n = 76)	verschil	p
gem. FEV1 in % vooraf	54,4	54,8	0,8	> 0,05	55,8	53,9	1,9	> 0,05
na kuur			10,3	< 0,001			6,3	0,001
2 weken na kuur			5,7	0,02				
gem. CFQ-R-RSS vooraf	60,9	60,5	0,4		63,7	62,1	1,6	
na kuur			9,7	< 0,001			5,01	0,02
2 resp 8 wkn na kuur			6,3	0,02	+0,71	-0,78		
gem. aantal dagen tot extra antibiotica i.v. of per inhalatie					92	71	21	0,007
gem. <i>P. aeruginosa</i> - dichtheid in log 10 kve/gram sputum* na kuur			-1,45	< 0,001			-0,66	0,006
2 weken na kuur				> 0,05				
ziekenhuisopnamen % patiënten	5	14	9	0,06				> 0,05
gem. aantal dagen	0,5	1,5	1	0,049				
gem. verandering van lichaamsgewicht in kg	+0,66	+0,06	0,6	0,004			0,45	0,051

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume.

CFQ-R-RSS = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Respiratory Symptoms Scale. Scorebereik: 0 (slechtst mogelijke kwaliteit van leven)-100 (best mogelijke kwaliteit van leven).

kve = kolonievormende eenheden.

*Log10 van x = y en x = 10^y; 1,45 = log10 van 28,2; 0,66 = log 10 van 4,6.

Tabel 4. Effecten van aztreonam-kuren in open vervolgonderzoek bij patiënten met cystische fibrose en chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa*, na 18 maanden behandeling¹³

	aztreonam 75 mg 2 dd (n = 85)	aztreonam 75 mg 3 dd (n = 189)
gem. FEV1 in % voor	56,7	55,1
na 9e kuur: gem. relatief verschil in %	0,0 (n = 47)	-0,7 (n = 119)
gem. CFQ-R-RSS vooraf	65,4	60,3
na 9e kuur: gem. verschil	2,7 (n = 46)	3,8 (n = 119)
<i>P. aeruginosa</i> -dichtheid in kve/gr sputum vooraf	5,7	6,2
na 9e kuur: gem. verschil	-0,4 (n = 37)	-0,5 (n = 86)
ziekenhuisopnamen gedurende 18 maanden % patiënten	42	50
gem. aantal opnamedagen, berekend over alle patiënten	8	12
mediane aantal dagen tot 1e opname ¹	431	449

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume.

CFQ-R-RSS = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Respiratory Symptoms Scale. Scorebereik: 0 (slechtst mogelijke kwaliteit van leven)-100 (best mogelijke kwaliteit van leven).

kve = kolonievormende eenheden.

¹ Vraag aan fabrikant: waarom is het aantal dagen tot opname zoveel groter dan in tabel 1?

Evidentie. Behandeling met 3 kuren aztreonam verbeterde de longfunctie statistisch significant meer dan behandeling met 3 kuren tobramycine (tabel 2). Dit blijkt uit de hogere FEV1 tijdens de kuren (niet tussen de kuren, omdat de FEV1 dan weer daalde) en uit het lagere aantal patiënten dat aanvullende, intraveneuze behandeling met antibiotica nodig had. Het aantal exacerbaties is niet gerapporteerd. Mogelijk ligt dat aantal dicht bij het wel genoemde aantal ziekenhuisopnamen. In beide onderzoeksgroepen nam de bacteriedichtheid tijdens de kuren af (na elke kuur nam de bacteriedichtheid weer toe); het verschil in afname tussen de onderzoeksgroepen was niet statistisch significant. Er is geen informatie gegeven over resistentie-ontwikkeling, wat wel van belang is bij chronische behandeling. De scores op vragenlijsten naar kwaliteit van leven en patiënttevredenheid waren gunstiger tijdens gebruik van aztreonam (zie tabel 2). De toename in CFQ-R-RSS-score na de 3 aztreonam-kuren was resp. 8,2, 6,5 en 4,2.¹⁰ Uit de andere onderzoeken blijkt dat de effecten van aztreonam reproduceerbaar zijn en ook dat ze na afloop van elke kuur afnemen (tabel 3 en 4).¹¹⁻¹³

Extrapolatie. Een belangrijke beperking van het direct vergelijkende onderzoek is de open opzet. Deze kan de resultaten hebben beïnvloed. Blindering was niet mogelijk vanwege verschillen tussen de onderzochte middelen wat betreft de inhalatie-apparaten, de doseringsfrequentie en de smaak. De patiënten die vóór de studie tobramycine gebruikten en overgingen op aztreonam (n = 115/136), zullen symptoom-verbeteringen tijdens de studie eerder hebben toegeschreven aan de studiemedicatie, dan degenen die verbeteringen merkten maar niet van medicatie waren veranderd (113/132). Hierdoor kunnen vooral de resultaten op de CFQ-R en de TSQM zijn vertekend. Een andere beperking van het onderzoek is dat niet duidelijk is of de statistisch significante verschillen ook klinisch relevant zijn. Er was tevoren niet gedefinieerd welke verandering in de primaire uitkomstmaat, de FEV1, als klinisch relevant zou worden beschouwd. De gemeten, kleine veranderingen in de FEV1 vallen binnen de meetvariatie.¹⁴ Van de CFQ-R-RSS is wel aangegeven hoe groot het verschil met de uitgangsscore moet zijn om klinisch relevant te zijn, namelijk 5 punten.¹¹⁻¹³ Dat verschil was in de aztreonam-groepen aanwezig aan het einde van 2 van de 3 onderzochte kuren.

Tobramycine en colistine. Sinds de CFH-beoordeling in 2005 is er 1 relevante studie gepubliceerd naar tobramycine versus colistine. Dit was een vervolg van een 4 weken durende RCT onder 115 patiënten, waarin tobramycine de longfunctie verbeterde en colistine niet.¹⁵ De vervolgstudie betrof slechts 21 patiënten die de behandeling continueerden tot in totaal een half jaar en die daarna een half jaar de andere behandeling gebruikten. Van hen beëindigden 6 patiënten hun deelname aan de studie, onder wie 2 vanwege tobramycine-resistente *Pseudomonas*. Toch was ook in dit vervolgonderzoek het verschil in effectiviteit op de longfunctie statistisch significant in het voordeel van tobramycine.¹⁶ Beide middelen verlaagden de bacteriedichtheid van het sputum. Het verschil in effectiviteit op de longfunctie kan mogelijk worden verklaard door de relatief lage colistine-dosering en doordat de patiënten eerder met colistine waren behandeld.⁷

Conclusie. In één gerandomiseerd, maar open onderzoek onder patiënten met cystische fibrose en chronische *P. aeruginosa*-infectie waren sommige behandelresultaten van intermitterende aztreonam-kuren gedurende een half jaar gunstiger dan die van intermitterende tobramycine-kuren. Andere behandelresultaten waren niet gunstiger, niet klinisch relevant verschillend of niet gerapporteerd. De werkzaamheid van tobramycine komt overeen met die van colistine.

3b Ongunstige effecten¹⁷⁻¹⁹

Tabel 5. Bijwerkingen van aztreonam en vergeleken behandelingen

	<i>aztreonam</i>	<i>tobramycine</i>	<i>colistine</i>
meest frequent	piepend ademen, hoesten, keelpijn, neusverstopping; pyrexie	stemveranderingen	hoesten bronchospasme
ernstig	*	gehoorverlies nierfunctieverlies	nierfunctieverlies neurotoxiciteit

*Hoewel niet waargenomen met aztreonam, zijn de volgende zeldzame en ernstige bijwerkingen gemeld na parenteraal gebruik van andere producten die aztreonam bevatten: toxische epidermale necrolyse, anafylaxie, purpura, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, petechiae, pruritus, diaforesis.

Van tobramycine zijn in de postmarketingfase gehoorverlies en nierfunctieverlies gemeld. Van colistine zijn nierfunctiestoornis en neurotoxiciteit gemeld, doorgaans na intraveneus of intramusculair gebruik van hogere dan aanbevolen doseringen. Aztreonam is een nieuw middel, waarvan nog geen ernstige bijwerkingen zijn gemeld. In de follow-upstudie beëindigde 2% van de patiënten (5/274) studiedeelneming vanwege bijwerkingen.¹³ Van alle gemelde bijwerkingen waren de meeste respiratoir (hoesten bij 89%) en toe te schrijven aan de onderliggende aandoening, cystische fibrose.

- Bronchospasme treedt vaker op bij aztreonam (1-10%) en colistine (10%) dan bij tobramycine (0,01-0,1%). De eerste dosis van elk middel moet onder medisch toezicht plaatsvinden, na toediening van een bronchodilatator indien dat onderdeel is van de behandeling van de patiënt. Daarna dient de patiënt voor elke dosis aztreonam of colistine een bronchodilatator te gebruiken.
- Het ontwikkelen van resistentie tijdens inhalatie-onderhoudstherapie kan een beperking vormen voor de behandelingsmogelijkheden tijdens acute exacerbaties.

In klinische onderzoeken met aztreonam per inhalatie werden geen klinisch relevante stijgingen waargenomen van de prevalentie van antibioticaresistente *P. aeruginosa* of andere bacteriële respiratoire pathogenen. Bij patiënten die meerdere behandelingskuren ontvingen, werd na verloop van tijd een verhoogde prevalentie van *Aspergillus*- en *Candida*-species waargenomen; de klinische relevantie hiervan is onbekend.

In klinisch onderzoek met tobramycine per inhalatie vertoonden sommige patiënten een toename van de 'minimaal remmende concentratie' van aminoglycosiden voor onderzochte *P. aeruginosa*-isolaten. Er is een theoretisch risico dat zich dan *P. aeruginosa*-stammen ontwikkelen die resistent zijn voor intraveneus tobramycine.

Verworven resistentie tegen colistine bij mucoïde *P. aeruginosa* komt voor bij ongeveer 3%. Er bestaat geen kruisresistentie tussen polymyxinen, waaronder colistine, en andere families van antibiotica.

Conclusie. Van aztreonam-inhalatie zijn geen ernstige bijwerkingen bekend, terwijl tobramycine-inhalatie kan leiden tot verlies van gehoor of nierfunctie. Colistine en aztreonam worden gebruikt na bronchodilatatie vanwege de kans op bronchospasme. Bij alle 3 middelen is de ontwikkeling van resistentie niet uit te sluiten.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met aztreonam* en vergeleken behandelingen

	<i>aztreonam</i>	<i>tobramycine</i>	<i>colistine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	2009		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			Duitsland: 1993 Nederland: 2005
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		VS: 1998 Europa: 2000	

*Aztreonam was tot 2002 in de handel als poeder voor injectievloeistof (Azactam®), voor de behandeling van infecties met bacteriën die gevoelig zijn voor aztreonam.

Conclusie. De ervaring met aztreonam is beperkter dan die met tobramycine of colistine.

3c2 Toepasbaarheid ¹⁷⁻¹⁹

Er is geen onderzoek gedaan naar interacties met aztreonam. In klinische onderzoeken met het middel zijn geen aanwijzingen gevonden voor interacties met gelijktijdig gebruikte bronchodilatoren, dornase-alfa, pancreasenzymen, azitromycine, tobramycine, orale steroïden en inhalatiesteroïden.

Van het langer bestaande tobramycine is bekend dat enkele diuretica de toxiciteit kunnen verhogen en dat het niet gelijktijdig moet worden gebruikt met furosemide, ureum, mannitol en met middelen die de potentiële toxiciteit van parenteraal toegediende aminoglycosiden verhogen, te weten: amfotericine B, cefalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines, platinaverbindingen, anticholinesterases en botulinetoxinen.

Colistine vermindert de afgifte van acetylcholine en kan daardoor het effect verlengen van niet-depolariserende spierrelaxantia. Ook gelijktijdig gebruik van nefro- of neurotoxische middelen is ongewenst.

Conclusie. De toepasbaarheid van aztreonam bij volwassen CF-patiënten komt overeen met die van tobramycine en colistine. Van aztreonam zijn er minder gegevens over interacties. Van tobramycine en colistine zijn interacties bekend met meerdere middelen.

3c3 Gebruiksgemak

	<i>aztreonam</i>	<i>tobramycine</i>	<i>colistine</i>
toedieningswijze	inhalatie	inhalatie	inhalatie
oplossen in oplosmiddel	ja	nee	ja
vooraf bronchodilatatie	ja	nee	ja
inhalatietijd	2-3 minuten	15 minuten	afh. van vernevelaar
smaak	neutraal	bitter	neutraal
toedieningsfrequentie	3 dd	2 dd	2 dd

Voor inhalatie van aztreonam of colistine moet de patiënt het middel oplossen in een oplosmiddel en een bronchodilatator gebruiken vanwege de kans op bronchospasme. Tobramycine wordt klaar voor gebruik geleverd en vereist geen bronchodilatatie, maar heeft een langere inhalatietijd en een onaantrekkelijke smaak.

De therapietrouw van patiënten die aztreonam 3 dd gebruiken, was in het follow-uponderzoek 88%.¹² De smaak van tobramycine is ongunstig voor de therapietrouw, maar smaak is niet de enige factor. Er is geen onderzoek gepubliceerd waaruit blijkt wat de therapietrouw in de praktijk is en wat de invloed is van factoren zoals toedieningsfrequentie en bewerkelijkheid.

Conclusie. Het gebruiksgemak van aztreonam komt overeen met dat van tobramycine en colistine. Aztreonam en colistine zijn bewerkelijker. Tobramycine heeft een langere inhalatietijd.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

In de behandeling van volwassen patiënten met cystische fibrose en chronische *P. aeruginosa*-infectie heeft aztreonam-inhalatie een gelijke therapeutische waarde als inhalatie van tobramycine of colistine. De deels gunstige effecten van aztreonam en de afwezigheid van ongunstige effecten zijn onvoldoende voor een therapeutische meerwaarde, omdat er slechts één, open effectiviteitsonderzoek is en omdat de ervaring met het middel beperkt is. Aztreonam is onvoldoende onderzocht bij kinderen.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Aztreonam lysine toont in klinische registratiestudies een overtuigende effectiviteit en een goede verdraagzaamheid bij de behandeling van cystische fibrose (CF) patiënten met chronische *Pseudomonas aeruginosa*-infectie en matige tot ernstige longziekte. De recent gerapporteerde vergelijkende klinische studie versus de huidige standaardbehandeling met tobramycine toont een significante klinische verbetering van aztreonam lysine behandeling op de longfunctie en medische consumptie als gevolg van pulmonale exacerbaties. Aztreonam lysine heeft een therapeutische meerwaarde voor patiënten met deze zeldzame en ernstige erfelijke aandoening waardoor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering is aangewezen.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Behandeling met aztreonam ging in het enige gerandomiseerde, maar niet-geblindeerde onderzoek gepaard met een betere longfunctie en minder ziekenhuisopnamen dan behandeling met tobramycine. Echter, het is de vraag of de kleine verschillen tussen de onderzoeksgroepen klinisch relevant zijn. Bovendien is er maar weinig en kort ervaring opgedaan met aztreonam, zodat de geclaimde goede verdraagzaamheid nog onvoldoende is aangetoond.

Werkingsmechanisme speelt geen rol bij de beoordeling van de farmacotherapeutische waarde. De combinatie van (a) beperkte onderbouwing van de effectiviteit en (b) beperkte ervaring, maakt dat er onvoldoende basis is voor een meerwaarde. Aztreonam is geregistreerd voor volwassen patiënten. Het middel is onvoldoende onderzocht bij kinderen met CF en chronische infectie met *P. aeruginosa*, die eenderde deel vormen van de groep CF-patiënten om wie het hier gaat.

5. Literatuur

- 1 Belt ECM van de, Kraan J, Bouman K, et al. Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:B155.
- 2 Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Rapportage over 2008. Baarn: NCFS; 2010.
- 3 Mansfeld R van, Willems R, Brimicombe R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* genotype prevalence in Dutch cystic fibrosis patients and age dependency of colonization by various *P. aeruginosa* sequence types. J Clin Microbiol 2009;47:4096-4101.
- 4 Heijerman HGM, Jonge HR de. Expressie van het cystische-fibrose-gen in de longen. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148:816-9.
- 5 Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Resp J 2000;16:749-67.
- 6 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg; 2007.
- 7 Heijerman H, Westerman E, Conway S, et al.; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2009;8:295-315.
- 8 Farmacotherapeutisch rapport colistine inhalatie (Colistin). Diemen: CVZ; 2005.
- 9 Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. Londen: European Medicines Agency; 2009.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC50017055.pdf.
- 10 Clinical study report. An open-label, randomized, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of aztreonam 75 mg powder and diluent for nebuliser solution (azli) versus tobramycin nebuliser solution (tns) in an intermittent aerosolized antibiotic regimen, in subjects with cystic fibrosis followed by an open-label, single arm extension. Seattle: Gilead; 2010.
- 11 Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *pseudomonas* in cystic fibrosis. Chest 2009;135:1223-32.
- 12 McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:921-8.

- 13 Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1121-34.
- 14 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- 15 Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;20:658-64.
- 16 Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006;5:261-3.
- 17 1B-tekst aztreonam: <http://eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=9104259964504209433>.
- 18 1B-tekst tobramcyine. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h25484.pdf> en <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h33841.pdf>.
- 19 1B-tekst colistine: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h29664.pdf>.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 18 april 2011.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13A van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

CFH-advies

In de behandeling van patiënten met cystische fibrose en chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* is de standaardbehandeling tobramycine of colistine per inhalatie, aangevuld met azithromycine per os. Aztreonam per inhalatie heeft een gelijke therapeutische waarde als tobramycine of colistine, maar de ervaring met het middel is beduidend beperkter en het middel is als enige onvoldoende onderzocht bij kinderen.

Kosten

Apotheekinkooprijzen (in euro's; excl. BTW)

	<i>aztreonam 75 mg 3 dd, maand op-maand af</i>	<i>tobramycine 300 mg 2 dd, maand op-maand af</i>	<i>colistine 2 miljoen IE 2 dd, continu</i>
prijs*	3105,26 voor 84 injectieflacons van 75 mg + oplosmiddel	2143,97 voor 56 ampullen van 5 ml met 60 mg/ml	15,03 voor 1 flacon met 1 miljoen IE + oplosmiddel
kosten			
per 28 dagen	3105	2144	1683
per 56 dagen	3105	2144	3367

*Bron: Z-index, december 2010.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **aztreonam (Cayston®)**

Aanvraag: 1A

Besproken op: 20 december 2010 en 18 april 2011

20 december 2011

Agendapunt 14

Aztreonam (Cayston®;1B; Cystic fibrose) CFH 165/12

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Antibiotische behandeling van longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystische fibrose (CF) is te verdelen in: (a) eradicatie van de eerste infectie, (b) onderdrukking van chronische infectie en (c) behandeling bij een infectieuze exacerbatie. Het FT-rapport gaat over CF-patiënten met een chronische longinfectie met *P. aeruginosa*. Deze infectie komt voor bij eenderde van de kinderen met CF en bij tweederde van de volwassen patiënten, en hangt sterk samen met een dalende longfunctie en een slechtere overleving. De standaardbehandeling is tobramycine of colistine per inhalatie, aangevuld met azithromycine per os.

De belangrijkste bevindingen zijn:

- Er is een direct vergelijkend onderzoek tussen aztreonam en tobramycine met een adequate follow-up duur en min of meer relevante uitkomstmaten. Daarin is aztreonam statistisch significant effectiever, maar de klinische relevantie van de verschillen is onduidelijk.
- Van aztreonam-inhalatie zijn geen ernstige bijwerkingen bekend, van de oudere middelen tobramycine en colistine wel.

Discussie

De Commissie stelt voor dat de methodologische beperkingen, die in het rapport genoemd worden omdat er sprake is van een open onderzoek is, anders wordt omschreven. Het betreft een open onderzoek dat onderhevig is aan bias. Het secretariaat zal dit ook op deze wijze verwoorden in het rapport.

In het CFH-oordeel staat dat aztreonam bovendien niet te gebruiken is door kinderen. De Commissie vindt dat, door het op deze wijze in het rapport te noemen, er hierop de nadruk wordt gelegd. Dit is in het rapport opgenomen omdat er geen onderzoek met het middel gedaan is bij kinderen en hiervoor ook niet is geregistreerd. Besloten wordt dat 'niet te gebruiken' bij kinderen wordt vervangen door 'onvoldoende onderzocht'.

CFH-rapport

De tekst over de leeftijdscategorie met betrekking tot de toedieningsvorm wordt aangepast tot "Er is geen toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie."

Besluit

In de behandeling van patiënten met cystische fibrose en chronische *Pseudomonas aeruginosa*-infectie heeft aztreonam een gelijke therapeutische waarde als inhalatie van tobramycine of colistine. De gunstige effecten van aztreonam op de longfunctie en de afwezigheid van ongunstige effecten zijn onvoldoende voor een therapeutische meerwaarde vanwege het gebruik van één open onderzoek voor het effectiviteitsonderzoek en de beperkte ervaring met het middel.

Het advies luidt opname op bijlage 1A met tobramycine en colistine.

18 april 2011-06-03

Agendapunt 11

Aztreonam (Cayston®; 1B; Cystic fibrose) CFH 169/9

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van aztreonam bij chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij cystische fibrose. De Commissie concludeerde eerder therapeutische gelijke waarde en opname op bijlage 1A. De fabrikant heeft hierop gereageerd dat zij bij haar claim van therapeutische meerwaarde blijft, maar akkoord kan gaan met opname op bijlage 1A. De fabrikant geeft aan dat zij meer waarde hecht aan bepaalde onderzoeksuitkomsten dan de Commissie, maar de Commissie vindt dat dit niet kan leiden tot een wezenlijke aanpassing van de eindconclusie.

Discussie

De Commissie heeft slechts enkele tekstuele aanpassingen. Zo zal op pagina 3 regel 6 van het FT-rapport de zin worden aangepast naar 'De behandeling is in opzet levenslang'.

Besluit

De Commissie adviseert tot opname van aztreonam bij chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij cystische fibrose op bijlage 1A, in het cluster met tobramycine en colistine.