

Beoordeling Alvesco® (ciclesonide) bij de indicatie astma (vanaf 12 jaar)

Aanleiding

Aanleiding voor deze beoordeling is een verzoek van de fabrikant voor wijziging van de tekst / CFH-advies in het Farmacotherapeutisch Kompas. Alvesco® (ciclesonide) is in 2005 beoordeeld voor de indicatie astma.¹ Op basis van deze beoordeling is ciclesonide opgenomen op bijlage 1A in het GVS in een cluster met de andere inhalatiecorticosteroiden per dosisaërosol (beclometason, budesonide, fluticason).

1. Inleiding

1.1.a. Huidig geldende CFH-advies van 26-5-2005

“Bij persisterend astma is onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid geïndiceerd. De voorkeur gaat hierbij uit naar beclometason, budesonide of fluticason, waarmee veel ervaring is opgedaan. Bovendien zijn van deze middelen meerdere toedieningsvormen (naast dosisaerosolen ook poederinhalatoren) beschikbaar en kunnen ze ook bij kinderen worden toegepast. Bij volwassenen en kinderen vanaf zeven jaar wordt aan poederinhalatoren de voorkeur gegeven. De ervaring met ciclesonide is beperkt. Omdat er met ciclesonide bovendien onvoldoende gepubliceerd onderzoek beschikbaar is om een eigen plaats binnen de totale groep inhalatiecorticosteroiden te rechtvaardigen, is er voorsnog geen reden ciclesonide in het voorschrijfpatroon op te nemen.”¹

1.1.b. Claim / voorstel van fabrikant voor CFH-advies

Volgens de fabrikant is sinds registratie en CHF beoordeling in 2005 ruime ervaring opgedaan met ciclesonide en zijn er aanvullende wetenschappelijke publicaties verschenen op basis waarvan de effectiviteit en veiligheid in vergelijking met andere inhalatiecorticosteroiden kan worden beoordeeld. Ciclesonide is een prodrug die in de longen wordt omgezet in de actieve metaboliet. Voordeel hiervan is volgens de fabrikant een minimaal risico op orofaryngeale bijwerkingen. Door een hoge eiwitbinding en snelle klaring is ook de kans op systemische bijwerkingen zeer beperkt. De effectiviteit is vergelijkbaar met die van andere beschikbare inhalatiecorticosteroiden (beclometason, budesonide en fluticason), verder bevordert de eenmaal daagse toediening de therapietrouw, aldus de fabrikant.

De fabrikant stelt voor het huidige CHF-advies te vervangen door:

“Bij persisteren astma is onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid geïndiceerd. Bij kinderen en volwassenen kan beclometason, fluticason, budesonide en ciclesonide (vanaf 12 jaar) worden toegepast. Ciclesonide heeft als voordeel dat het (in doseringen tot 320 microgram) eenmaal daags voorgeschreven kan worden. Daarnaast heeft ciclesonide een voordeel ten aanzien van lokale en systemische bijwerkingen, wat met name bij een onderhoudsbehandeling met hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden van belang is.”

1.1.c. Werkingsmechanisme

Ciclesonide is een prodrug en toont een geringe bindingsaffiniteit met de glucocorticoïdreceptor. Na orale inhalatie wordt ciclesonide in de longen enzymatisch omgezet in de voornaamste metaboliet (C21-des-methylpropionyl-ciclesonide) die een krachtige anti-inflammatoire werking heeft en derhalve wordt beschouwd als de actieve metaboliet.² In de dosisaërosol is ciclesonide opgelost in ethanol (co-solvent) en norfluraan (HFA-134a drijfgas).

1.2. Indicatie voor Alvesco bij astma

Alvesco® (ciclesonide) is geïndiceerd voor onderhoudsbehandeling van persisterend astma bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder).

¹ CFH-rapport 05/19 ciclesonide (Alvesco®), Diemen, 26-5-2005, www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2005/cfh0505+ciclesonide+alvesco.pdf.

² 1B-tekst ciclesonide 80 microgram <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h31632.pdf>,
1B-tekst ciclesonide 160 microgram <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h31633.pdf>.

1.3. Dosering

Uitsluitend voor gebruik per inhalatie (dosisaërosol). Dosering voor volwassenen en kinderen > 12 jaar: 160 microg 1×/dag, bij sommige patiënten is de dosering te verlagen tot 80 microg 1×/dag.

Verhoging van de dosering naar maximaal 320 microgram 2×/dag kan volgens een 12 weken durende studie de frequentie van exacerbaties verlagen, maar zonder verbetering van de longfunctie.²

1.4. Toepassingsgebied

Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen (bronchiale hyperreactiviteit) voor prikkels, allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijn stof, mist, kou, virale infecties). Pathologisch substraat is een chronische ontstekingsreactie.³

1.5. Behandeling van astma

Volgens de NHG-standaard *Astma bij volwassenen* (2007)³ bestaat de medicamenteuze behandeling, naast voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen, uit behandeling in de vorm van inhalatiemiddelen.

Voor intermitterend astma (symptomen ≤ 2 keer per week) is de behandeling ‘zo nodig’ met een kortwerkende luchtwegverwijder (kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum). Bij persisterend astma (waarbij de symptomen meer dan twee maal per week optreden) is onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid (ICS) de eerste keus, waarbij de voorkeur uitgaat naar beclometason, budesonide en fluticason, gezien de ruime ervaring met deze middelen. Ciclesonide is nog niet opgenomen in deze standaard.

Indien met een matige dosis ICS de behandeldoelen niet worden bereikt kan een langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (LWBM) toegevoegd worden. Indien deze bijwerkingen geeft is een verdere verhoging van de dosis ICS een alternatief, of eventueel toevoeging van een leukotriëenreceptorantagonist (LTRA).

Behandeldoelen van de behandeling van astma zijn het verminderen (tot ≤ 2 maal per week) of verdwijnen van symptomen overdag, het verdwijnen van functionele beperkingen, van nachtelijke symptomen en astma-exacerbaties (< 1 maal per jaar), het verminderen (≤ 2 maal per week) of kunnen staken van het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders, en het normaliseren van de FEV1 of piekstroom (PEF).

Ook in het rapport van het Global Initiative for Asthma (GINA), *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2011)⁴ worden inhalatieglucocorticosteroiden als eerste keus genoemd voor onderhoudsbehandeling, zijnde de meest effectieve anti-inflammatoire medicatie bij persisterend astma.

Als inhalatiecorticosteroiden worden genoemd: beclomethason, budesonide, ciclesonide (welke is goedgekeurd voor eenmaal dagse dosering bij patiënten met milde astma, aldus voetnoot bij fig.3-1 in het GINA rapport), flunisolide, fluticason, mometason en triamcinolon.

1.6. Keuze vergelijkende behandeling

Ciclesonide kan vergeleken worden met de gebruikelijke inhalatiecorticosteroiden: beclometason, budesonide en fluticason.

³ Geijer RMM, Chavannes NH et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen, 2e herziening. Huisarts Wet 2007;50(11):537-51.

⁴ www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf

Vergelijkbare doses zijn volgens genoemd GINA rapport als volgt:

Estimated Equipotent Daily Doses of Inhaled Glucocorticosteroids for Adults			
	Low Daily Dose (µg)	Medium Daily Dose (µg)	High Daily Dose (µg)‡
Beclometasone diprop.- CFC	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000 -2000
Beclometasone diprop.- HFA	100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 1000
Budesonide	200 - 400	> 400 - 800	> 800 - 1600
Ciclesonide	80 - 160	> 160 - 320	> 320 - 1280
Fluticasone propionate	100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 1000

1.7. Aandachtspunten bij beoordeling

Volgens de richtlijn van EMA over klinisch onderzoek van geneesmiddelen bij astma dienen claims voor chronische behandeling ondersteund te worden door de resultaten van gerandomiseerde, dubbelblind, parallel, gecontroleerde klinische studies met een studieduur van tenminste zes maanden. Gezien de lange duur van astmath therapie (veelal wordt op jonge leeftijd gestart en medicatie gedurende meerdere jaren gegeven) zijn lange termijn data nodig over de veiligheid (zes à twaalf maanden).⁵

1.8. Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten volgens de richtlijn van EMA⁵ zijn longfunctiewaarden (FEV1 en piekstroom, peak expiratory flow, PEF) en klinische uitkomstmaten zoals symptoomreductie (gemeten via symptoom scores), gebruik van reliever medicatie (kortwerkend bèta-2-sympathomimeticum), aantal en ernst van exacerbaties (parameters: o.a. noodzaak van orale corticosteroiden en/of spoedeisende zorg). Een uitkomstmaat kan ook zijn het bereiken van de behandeldoelen (NHG-standaard, zie 1.5) c.q. astmacontrole (GINA report), dit is een combinatie van voornoemde uitkomstmaten.

Een andere relevante uitkomstmaat is veiligheid c.q. zijn (lokale en systemische) bijwerkingen.

1.9. Vraagstelling

Geven de nieuwe publicaties aanleiding om het CFH-advies uit 2005 te herzien?

- Blijkt [ook] uit de sinds 2005 verschenen wetenschappelijke publicaties dat de effectiviteit en veiligheid van ciclesonide vergelijkbaar is met die van de gebruikelijke inhalatiecorticosteroiden?
- Is de claim van de fabrikant terecht:
 - Is er inmiddels voldoende ervaring met ciclesonide ('ervaring' zoals beschreven in de CHF-criteria voor beoordeling therapeutische waarde)?
 - Heeft ciclesonide, ook op de langere termijn, minder lokale en systemische bijwerkingen, bij vergelijkbare effectiviteit, ten opzichte van andere inhalatiecorticosteroiden?

1.10 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.

Aanvullend aan de literatuur in het dossier van de fabrikant is op 13 maart 2012 een literatuuronderzoek uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane.

De volgende zoektermen werden gebruikt: ciclesonide AND (astma OR asthma OR COPD). Limit: klinische studies en systematische reviews verschenen vanaf januari 2005.

⁵ EMA, CPMP: Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma. London, 21 November 2002, CPMP/EWP/2922/01.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003555.pdf, geraadpleegd april 2012. In deze richtlijn wordt ook verwezen naar de ICH E1A richtlijn t.b.v. vaststellen adequate populatiegrootte en follow-up periode; bij studies naar bijwerkingen dient een deel van patiënten gedurende een jaar gevolgd te zijn.

1.11 Uitkomst literatuursearch

Uit de literatuursearch kwamen vier systematische reviews (Dyer 2006, Abdullah 2007, Manning 2008a, Manning 2008b). Uit de beoordeling hiervan bleek dat in de twee Cochrane systematische reviews de meest recente literatuur is opgenomen. Deze publicaties betreffen een review naar ciclesonide versus placebo (Manning 2008a) en een review naar ciclesonide versus andere inhalatiecorticosteroiden (ICS) bij chronisch astma (Manning 2008b).

Voor wat betreft vergelijkende klinische studies kwam uit de literatuursearch, naast de reeds in de Cochrane review (Manning 2008b) geïnccludeerde studies en de andere door de fabrikant aangedragen studies, geen nieuwe referenties.

De geëxcludeerde klinische studies zijn vermeld in bijlage 1; redenen van exclusie zijn onder meer: geen vergelijking met ander ICS, studies bij kinderen < 12 jaar, korte studieduur.

2. Overwegingen

2.1. Gunstige effecten

Cochrane systematische review ciclesonide versus placebo (2008a)

De literatuursearch van deze systematische review naar ciclesonide versus placebo was tot juni 2007. Er werden 18 trials geïnccludeerd (totaal 6343 personen van wie 1692 kinderen). Uit deze review bleek dat ciclesonide op de korte termijn meer effectief was dan placebo voor wat betreft verbetering van de longfunctie, astma symptomen en gebruik van rescuemedicatie (bèta-2-mimetica) bij patiënten met mild tot matig ernstig astma. Vergelijkingen van verschillende doses (tussen 100 en 800 µg per dag) gaven geen significant verschil in longfunctie uitkomstmaten. De auteurs concluderen dat ciclesonide meer effectief is dan placebo, maar dat er nog vragen zijn met betrekking tot dosis-respons, en dat het ontbreken van data over de effectiviteit en veiligheid op de langere termijn verdere studies vereisen.

Cochrane systematische review ciclesonide versus andere inhalatiecorticosteroiden (2008b)

De literatuursearch voor de Cochrane systematische review naar ciclesonide versus andere inhalatiecorticosteroiden (ICS) betrof de periode tot juni 2007, met additionele search in PubMed tot oktober 2007 en beoordeeld als up-to-date januari 2008. Er waren 21 trials geïnccludeerd (gerandomiseerde parallel- en cross-over studies, totaal 7243 personen), waarbij ciclesonide vergeleken werd met andere inhalatiecorticosteroiden (beclomethason, budesonide, fluticason) met equivalente (1:1) dosering en met lagere ciclesonide dosering (1:2).

De in deze review geïnccludeerde studies zijn weergegeven in tabel 1.

Primaire uitkomstmaten waren astma exacerbaties, waarbij gebruik van systemische steroïden nodig was, en longfunctiewaarden (FEV1 en/of expiratoire piekflow, PEF). Secundaire uitkomstmaten waren maten van gezondheidszorggebruik; maten van morbiditeit; therapietrouw; astmasymptomen; rescuemedicatie (bèta-2-mimetica) en bijwerkingen.

De auteurs concluderen dat de resultaten van deze review enige ondersteuning geven dat behandeling met ciclesonide gelijkwaardig is aan andere ICS bij equivalente dosering.

De meeste studies betroffen patiënten met mild tot matig ernstige persisterend astma waarvoor lage doses inhalatiecorticosteroiden nodig waren. De bevindingen geven geen zekerheid over het effect van ciclesonide in vergelijking met de andere ICS bij hogere doses.⁶

Voor wat betreft longfunctiewaarden is ciclesonide bij equivalente dosering gelijkwaardig aan beclomethason en budesonide voor wat betreft piekstroom (peak expiratory flow, PEF), maar het effect op FEV1 is inconsistent. Vergeleken met fluticason is ciclesonide gelijkwaardig wat betreft het effect op FEV1 en PEF bij equivalente dosering.

⁶ De meeste studies betroffen doseringen ciclesonide tussen 1dd80 µg en 1dd320 µg, in slechts drie studies was sprake van een dosering van 2dd320 µg; een kleine studie (Lee 2005, n=14) betrof een nog hogere dosering (2dd640 µg).

Tabel 1 In Cochrane review geïnccludeerde studies (voor exacte referenties zie Manning 2008b)

Adachi 2007 Adler 2006 Bateman 2007 (ook publ 2008) Bernstein 2004 Boulet 2006 Boulet 2007 (ook publ. 2008) Buhl 2006	BY9010/M1-136 (Altana pharma) 2007 BY9010/M1-137 (Altana pharma) 2007 BY9010/M1-142 (Altana pharma) 2007 Hansel 2006 Lee 2004 Lee 2005 Lipworth 2005	Magnussen 2007 Niphadkar 2005 (twee studies) Pedersen 2006 Ukena 2006 Vermeulen 2007 von Berg 2007 Zietkowski 2006
---	--	--

Recenter studies

Naast de reeds in de Cochrane reviews geïnccludeerde studies, was de studie van Dahl (2010) de enige meer recente studie naar de effectiviteit van ciclesonide versus andere ICS.

De kenmerken van deze studie zijn weergegeven in tabel 2.

De geëxcludeerde klinische studies zijn vermeld in bijlage 1, redenen van exclusie waren onder meer: geen vergelijking met ander ICS, studies bij kinderen < 12 jaar, korte studieduur.

Tabel 2 Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence), follow-up	Patiënten: aantal, kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Uitkomstmaten / Resultaten	Commentaar
Dahl 2010	Gerandomiseerd dubbelblind, dubbeldummy. Studieduur 24 weken (vanaf baseline = na 2-4 wkn 'run-in' waarbij geen ICS, alleen rescue)	N = 480, 12-75 jaar met mild-matig astma. N=240 per groep; longfunctie gemeten bij n=195 (cycl) resp. n=193 (flutic)	Ciclesonide 1 dd 80 microg (80 µg/dag) versus fluticason 2 dd 100 microg (200 µg/dag)	FEV1 na 24 wkn (in L): verbetering met $0,46 \pm 0,03$ bij cycl; verbetering met $0,52 \pm 0,03$ bij flut. (FEV baseline 3,26 L in beide groepen) PEF ochtend (L/min) verbetering met $22,9 \pm 3,8$ bij cycl, met $32,9 \pm 3,8$ bij flut. ($p < 0,0001$) Astma symptomen: in beide groepen mediaan 79% symptoomvrije dagen Rescuemedic: orale corticosteroiden bij 2,1% (n=5) in beide groepen. KvL (dmv Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) geen sign verschil. Bijwerkingen (swab test bij verdenking candida): nasopharyngitis en bovenste luchtweginfecties kwamen voor in beide groepen.	- Uitval $\pm 19\%$ in beide groepen; onduidelijk om welke reden aantal ptn in cycl groep uitvielen: reden van 'unwillingness to continue' niet beschreven. - Bijwerkingen: Candidiasis is niet apart beschreven. - Fabrikant betrokken bij gehele studie, waaronder interpretatie data.

Effect op kleine luchtwegen

Door de fabrikant zijn twee studies aangedragen waaruit een voordeel zou blijken van ciclesonide ten aanzien van behandeling van ontsteking in de kleine luchtwegen. Dit betreft de studies van Hashino (2010) en Cohen (2011), waarin ciclesonide met fluticason werd vergeleken. Gezien de korte studieduur (8 respectievelijk 4 weken) zijn deze studies niet conclusief ten aanzien van een mogelijk voordeel van ciclesonide ten opzichte van fluticason. Enig voordeel van ciclesonide ten opzichte van andere inhalatiecorticosteroiden bij de behandeling van ontsteking in de kleine luchtwegen is dan ook niet definitief aangetoond.

Conclusie ciclesonide en gunstige effecten:

Uit de Cochrane review van Manning (2008b) en de studie van Dahl (2010) volgt dat er aanwijzingen zijn dat behandeling van astma met ciclesonide equivalent is aan behandeling met andere inhalatiecorticosteroiden, maar dat dit alleen geldt voor patiënten met mild tot matig ernstige persisterend astma voor wie lage doses inhalatiecorticosteroiden nodig zijn. De bevindingen geven geen zekerheid over het effect van ciclesonide in vergelijking met de andere inhalatiecorticosteroiden bij hogere doses.

2.2. Ongunstige effecten

Bijwerkingen van inhalaticorticosteroiden kunnen lokaal (orofaryngeaal) zijn en systemisch.

Lokale bijwerkingen zijn onder meer candidiasis, keelpijn, heesheid.

Volgens de richtlijnen (NHG-standaard, GINA report) kan de kans op lokale bijwerkingen van inhalaticorticosteroiden onder andere worden verkleind door mondspoelen na inhalatie en gebruik van bepaalde voorzetskamers.

Ciclesonide is, net als beclometason-dipropionaat, een prodrug dat pas in de longen wordt omgezet in de actieve metaboliet, waardoor volgens de fabrikant de kans op lokale bijwerkingen, zoals orale candidiasis, zou afnemen.

Systemische bijwerkingen zijn onder meer osteopenie, bijniersuppressie en invloed op de groeisnelheid. Deze systemische effecten hangen af van verschillende factoren waaronder dosis en eigenschappen. Volgens het GINA rapport zijn er aanwijzingen dat inhalaticorticosteroiden bij een dosering equipotent aan maximaal 400 µg budesonide per dag geen probleem geven ten aanzien van systemische effecten.

Cochrane systematische review ciclesonide versus placebo (2008a)

Uit deze review bleek dat de veiligheid van ciclesonide niet beoordeeld kon worden gezien de korte studieduur van de geïncludeerde studies en onvoldoende gedetailleerde informatie over bijwerkingen.

Cochrane systematische review ciclesonide versus andere inhalaticorticosteroiden (2008b)

Uit deze Cochrane systematische review bleek voor wat betreft bijwerkingen alleen dat orale candidiasis minder vaak voorkwam bij ciclesonide in vergelijking met fluticason (significante reductie van 75% vergeleken met fluticason bij een 1:1 dosis ratio). Deze bevinding was op basis van twee korte studies (12 weken) met doseringen passend bij milde tot matig ernstig astma (Boulet 2007 en Buhl 2006) en een studie met een studieduur van zes maanden naar doseringen passend bij matig ernstig tot ernstig astma (dosering ciclesonide: 2dd 320 µg, Bateman 2007). Daarbij plaatsen de reviewers de kanttekening, dat door de manier van dataverzameling van bijwerkingen het effect van ciclesonide overschat kan worden en dat de wijze waarop candidiasis in de gereviewde studies werd gemeten en gerapporteerd de validiteit van dit effect in twijfel trekt.

De andere uitkomstmaten geven geen significant verschil in het voordeel van één van de ICS, zowel wat betreft lokale als systemische bijwerkingen.

De auteurs geven verder aan dat data over de veiligheid van ciclesonide bij kinderen op de langere termijn noodzakelijk zijn.

Overigens waren de doseringen van ciclesonide in de in deze Cochrane review opgenomen studies merendeels passend bij milde tot matig ernstige astma, en kan geen uitsluitsel gegeven worden over een al dan niet aanwezig voordeel ten aanzien van bijwerkingen bij hogere doseringen.⁶

Recente studies

Naast de in de Cochrane reviews geïncludeerde studies en de door de fabrikant aangegeven studies kwamen uit de literatuursearch twee trials naar voren die niet bij het dossier gevoegd waren (Postma 2011 en O'Connor 2010, relevant vanwege langere follow-up).

De studie van Postma et al (2011)⁷ is beoordeeld omdat dit een 1-jaars studie betrof. In deze studie onder 652 patiënten van 12-75 jaar met milde persisterende astma (505 patiënten [77%] completeerden deze 1-jaars studie), werd ciclesonide 1dd 160 µg vergeleken met een combinatiepreparaat (fluticason/salmeterol 2dd 100/50 µg) en met placebo. Bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en betroffen volgens de auteurs met name nasofaryngitis (13,1% in de fluticason/salmeterol groep, 18,1% in de ciclesonide groep en 14,5% in de placebo groep) en

⁷ Deze studie is niet in de beoordeling van de effectiviteit (§ 2.1) opgenomen omdat het geen vergelijking van ciclesonide met een ander ICS betrof maar met een combinatie van een ICS en een langwerkend β₂-sympathicomimeticum. NB Studie betaald door fabrikant; analyses gemaakt door fabrikant en een onafhankelijk statisticus.

faryngitis (flut/salm 6,3%, 7,6% cicl, 10,5% plac). Ook astma exacerbaties werden door de auteurs onder ongunstige effecten geschaard (flut/salm 16,7%, cicl 29%, plac 33,2%). Orale candidiasis werd in deze studie niet expliciet genoemd.

Uit deze studie volgt dat niet is aangetoond dat ciclesonide t.a.v. bijwerkingen een meerwaarde heeft boven fluticason (in een equipotente dosering) in combinatie met salmeterol.

De publicatie van Van der Molen et al (2010) is geen oorspronkelijke studie maar een analyse van drie andere onderzoeken naar zelf-gerapporteerde bijwerkingen van ciclesonide versus fluticason bij verschillende doses. De auteurs verwijzen voor informatie over de methodologie van de studies naar de publicaties van Boulet 2007 (studie 1, studieduur 12 weken), Bateman 2008 (studie 2, studieduur 24 weken) en Tamm 2007 (studie 3). De eerste twee studies zijn reeds geïnccludeerd in de hierboven beschreven Cochrane review (Manning 2008b), waarbij in de oorspronkelijke publicaties overigens een andere methode van meten van bijwerkingen gebruikt is dan in de analyse van Van der Molen ea. De studie van Tamm blijkt een abstract te zijn, waarin informatie ontbreekt over randomisatie, blinding en over de meetmethode van uitkomstmaten; een publicatie van de oorspronkelijke studie is niet gevonden.

Gezien de korte studieduur van studie 1 en het ontbreken van traceerbare informatie over de gevolgde methodologie van studie 3, is alleen studie 2 (Bateman, bijna zes maanden) relevant voor deze beoordeling. Van der Molen et al concluderen uit de analyse van deze studie dat, behoudens een significant verschil in 'orofaryngeale jeuk', er geen significant verschil is tussen ciclesonide 2 dd 320 µg versus fluticason 2 dd 375 µg in scores op de door de auteurs⁸ ontwikkelde vragenlijst (ICQ, Inhaled Corticosteroid Questionnaire).

Effect op bijnierfunctie / HPA-as

De studie van O'Connor et al (2010) betrof een vergelijking tussen twee doses ciclesonide (2dd 320 µg, n=177, versus 2 dd 640 µg, n=188). Van de 365 patiënten bij aanvang, werd na een jaar bij 87 (24%) patiënten serum cortisol en bij 169 (46%) patiënten cortisol in 24-uurs urine bepaald, geconcludeerd werd dat een hoge dosis ciclesonide (640-1280 µg per dag) niet leidde tot cortisolsuppressie.

Over het effect van ciclesonide, in vergelijking met andere inhalatiecorticosteroiden, op de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) zijn geen lange-termijn studies gevonden. In de studie van Derom et al (2009) bedroeg de behandelperiode 9 dagen, de studie van Szeffler (2005) vier weken. Hierdoor is geen uitspraak te geven over het effect van ciclesonide, in vergelijking met andere inhalatiecorticosteroiden, op de langere termijn.

Effect op ooglenzen

In de studie van Chylack et al (2008) werd het effect van ciclesonide (640 µg/dag) respectievelijk beclometason (640 µg/dag) onderzocht op de ontwikkeling en/of progressie van ooglenzen opaciteit. Na 1 jaar bleek de impact van beide inhalatiecorticosteroiden hierop minimaal te zijn.

Effect op groei

Door de fabrikant is de studie van Agertoft et al (2009) bij het dossier gevoegd. In deze studie werd het effect vergeleken van ciclesonide versus fluticason op de groeisnelheid van het onderbeen (Valk 1983). De in deze studie onderzochte groep (kinderen van 6 tot 12 jaar) behoort niet tot de groep waarvoor ciclesonide geregistreerd is (vanaf 12 jaar). Uit beoordeling van deze studie volgt dat een meerwaarde van ciclesonide niet is aangetoond, aangezien de onderzochte groep klein is (24 van 28 kinderen completeerden de studie) en vanwege een zeer korte studieduur bij een niet-lineaire parameter (groeisnelheid; tijdsduur 2 weken per behandelvorm).

Conclusie ciclesonide en ongunstige effecten:

Omdat ciclesonide pas in de longen wordt omgezet in de actieve metaboliet, zou het volgens de fabrikant minder lokale bijwerkingen geven dan andere inhalatiecorticosteroiden. In de huidige gepubliceerde literatuur wordt deze claim niet bevestigd. Er zijn alleen aanwijzingen voor een mogelijk voordeel van ciclesonide in vergelijking met fluticason (in een 1:1 dosis ratio) ten

⁸ Foster JM, van Sonderen E, Lee AJ, Sanderman R, Dijkstra A, Postma DS, van der Molen T. A self-rating scale for patient-perceived side effects of inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2006; 7(1): 131.

aanzien van orofaryngeale candidiasis. Optreden van orofaryngeale candidiasis kan overigens worden verminderd door mondspoelen na inhalatie en gebruik van bepaalde typen inhalatoren. Voor de claim dat ciclesonide een voordeel zou hebben ten aanzien van orofaryngeale candidiasis boven budesonide en beclometason is in de literatuur geen onderbouwing gevonden. Daarnaast geeft de huidige literatuur onvoldoende onderbouwing voor een eventuele meerwaarde van ciclesonide boven de drie andere inhalatiecorticosteroiden ten aanzien van systemische bijwerkingen.

De huidige gepubliceerde literatuur geeft bovendien onvoldoende informatie om een oordeel te kunnen geven over de eventuele meerwaarde van ciclesonide ten opzichte van budesonide, beclometason en fluticason op de lange termijn.

2.3. Toepasbaarheid

Ciclesonide is geregistreerd voor volwassenen en voor kinderen vanaf 12 jaar.

Ten aanzien van interacties en waarschuwingen en voorzorgen is ciclesonide vergelijkbaar met budesonide, beclometason en fluticason.

Ten aanzien van zwangerschap, zijn er geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. In dierstudies blijken glucocorticosteroiden misvormingen te induceren; gelet op de aanbevolen inhalatiedoseringen is het niet waarschijnlijk dat dit relevant is voor de mens. Het is niet bekend of ciclesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Het gebruik van ciclesonide tijdens zwangerschap of lactatie zou slechts overwogen moeten worden, wanneer het te verwachte voordeel voor de moeder groter is dan ieder mogelijk risico voor het kind.

2.4. Gebruiksgemak

Frequentie

De fabrikant geeft aan dat ciclesonide is geregistreerd voor eenmaal daagse toediening en dat dit de therapietrouw zou verbeteren. Hoewel eenmaal daagse toediening van een geneesmiddel, i.c. ciclesonide, een voordeel kan zijn, zal er, indien een dosis vergeten wordt, tevens een grotere periode zonder medicatie zijn.

Er zijn echter geen studies gevonden die aantonen dat een eenmaal daagse dosering leidt tot een betere therapietrouw en daarmee tot een hogere effectiviteit. In de door de fabrikant aangedragen review van Claxton (2001, ref. 54 op cd-rom) werd geen significant verschil gevonden in therapietrouw tussen een- en tweemaal daagse dosering.

Toedieningsvorm

Ciclesonide is alleen beschikbaar als dosisaërosol. Andere inhalatiecorticosteroiden zijn tevens als poederinhalator beschikbaar.

Bij een juiste inhalatietechniek zijn de gunstige effecten van de diverse toedieningsvormen vergelijkbaar. Wel is het een voordeel als van een middel verschillende toedieningsvormen beschikbaar zijn, zodat er bij problemen met de inhalatietechniek gemakkelijker overgeschakeld kan worden op de andere toedieningsvorm van hetzelfde middel. Dit gegeven wordt niet langer vermeld in het CFH-advies, maar opgenomen in de aanwijzingen voor het maken van een keuze van het betreffende hoofdstuk in het Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 2).

2.5. Ervaring

Ciclesonide wordt volgens de informatie van de fabrikant in Nederland voor de indicatie astma voorgeschreven sinds september 2005.

Volgens de CFH-criteria⁹ is sprake van voldoende ervaring met een geneesmiddel, indien na drie jaar meer dan 100.000 voorschriften zijn afgeleverd in geval van een niet-chronische indicatie en bij een chronische medicatie indien sprake is van minimaal 20.000 patiëntenjaren. Na tien jaar kan vervolgens worden gesproken van ruime ervaring. De ervaring met een geneesmiddel bij een bepaalde indicatie is te allen tijde beperkt, indien het nog geen drie jaar op de markt is of indien niet wordt voldaan aan de gebruiksnorm van 100.000 voorschriften of 20.000 patiëntenjaren.

⁹ www.fk.cvz.nl/voorna/1/inl%20cfh-criteria%20voor%20beoordeling%20therapeutische%20waarde.asp

Ter beoordeling van de ervaring met ciclesonide is gebruik gemaakt van de gegevens uit de GIP databank (www.gipdatabank.nl, geraadpleegd 27 april 2012). De data betreffende ciclesonide zijn weergegeven in tabel 3.

Aantal voorschriften 2006-2010 voor ATC-subgroep R03BA08 : Ciclesonide
Raming voor de totale Zvw-populatie

	2006	2007	2008	2009	2010
R03BA08 Ciclesonide (Alvesco®)	20.339	47.032	77.454	104.950	123.670
Totaal	20.339	47.032	77.454	104.950	123.670

Aantal gebruikers 2006-2010 voor ATC-subgroep R03BA08 : Ciclesonide
Raming voor de totale Zvw-populatie

	2006	2007	2008	2009	2010
R03BA08 Ciclesonide (Alvesco®)	8.806	17.717	27.504	34.220	40.684

Tabel 3. Aantal voorschriften en gebruikers van ciclesonide in 2006 t/m 2010. Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2011, geactualiseerd op 31-1-2012.

3. Conclusie

Er is inmiddels voldoende ervaring met ciclesonide.

Uit de sinds 2005 verschenen studies volgt dat er aanwijzingen zijn dat de behandeling van astma met ciclesonide equivalent is aan behandeling met andere inhalatiecorticosteroiden, en dat dit alleen geldt voor patiënten met mild tot matig ernstig persisterend voor wie lage doses inhalatiecorticosteroiden nodig zijn (1 dd 80 µg tot maximaal 2 dd 320 µg).

Voor de claim dat ciclesonide een voordeel zou hebben ten aanzien van orofaryngeale candidiasis boven budesonide en beclometason is in de literatuur geen onderbouwing gevonden.

Wat betreft de claim van de fabrikant dat ciclesonide minder lokale en systemische bijwerkingen heeft ten opzichte van andere inhalatiecorticosteroiden, zijn er alleen aanwijzingen voor een mogelijk voordeel van ciclesonide in vergelijking met fluticason (in een 1:1 dosis ratio) ten aanzien van orofaryngeale candidiasis. Optreden van orofaryngeale candidiasis kan overigens worden verminderd door mondspoelen na inhalatie en gebruik van bepaalde typen inhalatoren. De huidige literatuur geeft onvoldoende onderbouwing voor een eventuele meerwaarde van ciclesonide boven budesonide, beclometason en fluticason ten aanzien van systemische bijwerkingen.

Er is onvoldoende gepubliceerde informatie over de effecten van ciclesonide ten opzichte van budesonide, beclometason en fluticason op de lange termijn.

Een beperking van ciclesonide is dat het alleen als dosisaërosol beschikbaar is en dat het niet is geregistreerd voor kinderen jonger dan 12 jaar.

4. Nieuw CFH-advies

Nieuw CFH -advies:

Bij persisterend astma is onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid geïndiceerd, zoals beclometason, budesonide, fluticason of ciclesonide. Een beperking van ciclesonide is dat het alleen beschikbaar is als dosisaërosol en niet is geregistreerd voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Literatuur

- Abdullah AK, Khan S. Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma. *J Asthma*. 2007 Jan-Feb;44(1):1-12.
- Chylack LT Jr, Gross GN, Pedinoff A; Ciclesonide Lenticular Safety Study Group. A randomized, controlled trial to investigate the effect of ciclesonide and beclomethasone dipropionate on eye lens opacity. *J Asthma*. 2008 Dec;45(10):893-902.
- Dahl R, Engelstätter R, Trebas-Pietras E, Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma. *Respir Med*. 2010 Aug;104(8):1121-30. Epub 2010 Apr 28.
- Derom E, Louis R, Tiesler C, Engelstätter R, Kaufman JM, Joos GF. Effects of ciclesonide and fluticasone on cortisol secretion in patients with persistent asthma. *Eur Respir J*. 2009 Jun;33(6):1277-86. Epub 2009 Jan 22.
- Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2006 Jun 5;7:34.
- Geijer RMM, Chavannes NH, Muris JWM, Sachs APE, Schermer T, Smeele IJM, Thoonen B, Van der Molen T, Van Schayck CP, Van Weel C, Kolnaar BGM, Grol MH. NHG-Standaard Astma bij volwassenen. Tweede herziening. *Huisarts Wet* 2007;50(11):537-51.
- Global Initiative for Asthma (GINA), *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2011), april 2012 geraadpleegd via www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf.
- Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006217. (2008a)
- Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD007031. (2008b)
- van der Molen T, Foster JM, Caeser M, Müller T, Postma DS. Difference between patient-reported side effects of ciclesonide versus fluticasone propionate. *Respir Med*. 2010 Dec;104(12):1825-33. Epub 2010 Jul 2.
- O'Connor BJ, Kilfeather S, Cheung D, Kafé H, Blagden MD, Schlösser N, Ayres JG, Weber HJ, Engelstätter R. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec;11(17):2791-803. Epub 2010 Oct 19.
- Postma DS, O'Byrne PM, Pedersen S. Comparison of the effect of low-dose ciclesonide and fixed-dose fluticasone propionate and salmeterol combination on long-term asthma control. *Chest*. 2011 Feb;139(2):311-8. Epub 2010 Nov 18.
- Szeffler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1104-14.
- Tamm M, Dusser D, Fernandez J, Hellwig M, Engelstätter R. Efficacy and tolerability of ciclesonide compared with fluticasone propionate in patients with well-controlled moderate to severe persistent asthma. *Allergy*. 2007;62:144 (Abstract 381)

Bijlage 1. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur, jaar publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Adachi 2007 (2 public.)	Korte studieduur, 8 wkn
Agertoft 2010	Betreft kinderen 6-12 jaar; kleine groep (n=24) korte studieduur (3x2 wkn) gezien uitkomstmaat (beenlengtegroei) (nb in Cochrane review geëxcludeerd)
Bateman 2006	Vergelijking met placebo; ptn met orale steroiden
Bateman 2008	Reeds opgenomen in Cochrane review
van den Berge 2009	Andersoortige comparator (orale prednisolon), korte studieduur (2 wkn)
Cohen 2008	Vergelijking met placebo (5 wkn)
Cohen 2011	Korte studieduur (4 wkn)
Derom 2005, 2009	Korte behandelduur (Derom 2005 ivm beh. < 4wkn in Cochrane geëxcludeerd)
Erin 2008	Vergelijking met placebo (7 dgn)
Gelfand 2006	Betreft kinderen 4-11 jaar, vergelijking met placebo
Hoshino 2010	korte studieduur (8 wkn)
Korn 2012	Betreft combinatie ciclesonide/formoterol, korte studieduur (6 wkn)
Langdon 2005	Vergelijking met placebo, 12 wkn
Nathan 2008	Vergelijking met placebo, 12 wkn
Pearlman 2005	Vergelijking met placebo, 12 wkn
Subbarao 2006	korte studieduur (3 wkn)
Szefler 2005	korte studieduur (4 wkn) (nb in Cochrane review geëxcludeerd)
Vogelmeier 2011	Niet-vergelijkende observationele studie, korte studieduur (12 wkn)
Zietkowski 2006	Primaire uitkomstmaat nitric oxide; korte studieduur (8 wkn)

Referenties niet-geselecteerde studies:

- Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Morita Y, Masuda K, Sakai T, Kato R, Miyamoto T. Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. *Respirology*. 2007 Jul;12(4):573-80.
- Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Morita Y, Masuda K, Takada Y, Kato R, Miyamoto T. Efficacy and safety of once-daily inhaled ciclesonide in adults with mild to moderate asthma: a double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2007 Jul;12(4):566-72.
- Agertoft L, Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e199-e205.
- Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest*. 2006 May;129(5):1176-87.
- Berge M van den, Arshad SH, Ind PW, Magnussen H, Hamelmann E, Kanniess F, Postma DS. Similar efficacy of ciclesonide versus prednisolone to treat asthma worsening after steroid tapering. *Respir Med*. 2009 Aug;103(8):1216-23. Epub 2009 Mar 18.
- Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, Vonk JM, Oudkerk M, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1213-20. Epub 2008 Feb 20.
- Cohen J, Postma DS, Douma WR, Vonk JM, De Boer AH, ten Hacken NH. Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):532-40.
- Derom E, Van De Velde V, Marissens S, Engelstätter R, Vincken W, Pauwels R. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(5):328-36.
- Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, Tan AJ, Neighbour H, Engelstätter R, Hellwig M, Kon OM, Barnes PJ, Hansel TT. Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2008 Oct;134(4):740-5. Epub 2008 Apr 10.
- Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr*. 2006 Mar;148(3):377-83.

Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int.* 2010 Mar;59(1):59-66. Epub 2009 Dec 25. PubMed PMID: 20035146.

Korn S, Buhl R. Efficacy of a fixed combination of ciclesonide and formoterol: the EXCITED-study. *Respir Med.* 2012 Jan;106(1):57-67. Epub 2011 Sep 3. PubMed PMID: 21890335.

Langdon CG, Adler M, Mehra S, Alexander M, Drollmann A. Once-daily ciclesonide 80 or 320 microg for 12 weeks is safe and effective in patients with persistent asthma. *Respir Med.* 2005 Oct;99(10):1275-85.

Nathan RA, Kanter L, Ostrom NK. Ciclesonide improves health-related quality of life in adults and adolescents with mild-to-moderate persistent asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2008 Sep-Oct;29(5):521-7. Epub 2008 Aug 4.

Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, Laforce C, Kundu S, Banerji D. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Dec;116(6):1206-12. Epub 2005 Oct 10.

Subbarao P, Duong M, Adelroth E, Otis J, Obminski G, Inman M, Pedersen S, O'byrne PM. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 May;117(5):1008-13.

Vogelmeier CF, Hering T, Lewin T, Sander P, Bethke TD. Efficacy and safety of ciclesonide in the treatment of 24,037 asthmatic patients in routine medical care. *Respir Med.* 2011 Feb;105(2):186-94. Epub 2010 Nov 9.

Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Szymanski W, Skiepkowski R. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respir Med.* 2006 Sep;100(9):1651-6. Epub 2006 Jan 27.

Bijlage 2. Concepttekst achtergrondinformatie t.a.v. aanwijzingen voor het maken van een keuze.

5. Aanwijzingen voor het maken van een keuze

Een juiste inhalatietechniek is essentieel voor een zo optimaal mogelijk effect van geneesmiddelen bij astma en chronisch obstructieve longziekte. De mate van depositie van het geneesmiddel in de lagere luchtwegen is afhankelijk van de dosisafgifte via de betreffende toedieningsvorm en de gemiddelde grootte van de vrijgekomen deeltjes. Bij inhalatietherapie kan gekozen worden tussen een poederinhalator en een dosisaerosol. Bij correct gebruik zijn de diverse inhalatoren even werkzaam. Bij een poederinhalator is de longdepositie vooral afhankelijk van de inspiratoire stroomsterkte; bij een lagere inspiratoire stroomsterkte neemt de dosisafgifte uit het apparaat af en neemt de gemiddelde deeltjesgrootte toe, waardoor de longdepositie afneemt. Bij een dosisaerosol berust de depositie vooral op de hand-mondcoördinatie; de inspiratoire stroomsterkte heeft geen invloed op de dosisafgifte of op de gemiddelde deeltjesgrootte. Bij de keuze tussen de verschillende toedieningsvormen spelen de mate van coördinatie, de inspiratiekracht, de leeftijd én de voorkeur van de patiënt een belangrijke rol. Als bewuste inhalatie niet mogelijk is, zoals bv bij kleine kinderen, gaat de voorkeur uit naar een dosisaerosol met inhalatiekamer. Bij kinderen jonger dan ca 7 jaar komt een dosisaerosol met een inhalatiekamer (metalen Nebuhaler®, Babyhaler®, Aerochamber®; tot 4 jaar met neus-mondmasker; 4-6 jaar alleen met mondstuk) in aanmerking. Is bewuste inhalatie wel mogelijk, dan bepalen de inspiratoire stroomsterkte en de coördinatie de keuze tussen een dosisaerosol (al of niet breath-actuated of met inhalatiekamer) en een droge poederinhalator. Er dient rekening mee gehouden te worden dat door verschillen in rendement per dosering er niet zonder meer van de ene inhalator kan worden overgeschakeld op een andere. Tevens moet worden gecontroleerd of de patiënt in staat is om de gekozen inhalatievorm adequaat te gebruiken. De keuze wordt dus individueel bepaald met zo weinig mogelijk verschillende typen inhalatoren.

Een dosisaerosol met een grote inhalatiekamer kan als alternatief dienen voor een vernevelaar, die vaak duur, tijdrovend en lastig in gebruik (hygiëne!) is. Bij acute ernstige dyspneu kan veelal worden volstaan met een dosisaerosol met inhalatiekamer. Bij een zeer ernstige obstructie, uitputting of bij patiënten die een dosisaerosol met inhalatiekamer niet kunnen hanteren wordt een vernevelaar toegepast.

Om verwarring te voorkomen, moet gestreefd worden naar uniformiteit bij gebruik van verschillende inhalatiemiddelen. Er kan op grond van de huidige gegevens tussen de verschillende poederinhalatoren, dosisaerosolen of inhalatiekamers onderling geen voorkeur aangegeven worden.