

Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting

IN SAMENWERKING MET

Beroepsvereniging van Professionals in Sociaal Werk
CF Netwerk Verpleegkundigen Nederland
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
Landelijke Vereniging Medische Psychologie
Nederlands Instituut van Psychologen
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging van Diëtisten
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Vereniging Klinische Genetica Nederland
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

FINANCIERING

De ontwikkeling van de kwaliteitsstandaard werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) en ZonMW

Colofon

KWALITEITSSTANDAARD CYSTIC FIBROSIS

© 2020

Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde

Postbus 20059, 3502 LB Utrecht

Tel. 088 282 33 06

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Luijbenstraat 15, 5211 BR 's-Hertogenbosch

Tel. 073 612 61 63

secretariaat@nvalt.nl

www.nvalt.nl

Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting

Dr. A. Schweitzerweg 3, 3744 MG Baarn

Tel. 035 647 92 57

info@ncfs.nl

www.ncfs.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding	7
Verantwoording.....	9
Module 1 Inconclusieve diagnose CF.....	27
Module 2 Eradicatiebehandeling van een eerste positieve kweek met <i>P. aeruginosa</i>	40
Module 3 Behandeling van chronische <i>P. aeruginosa</i>	50
Module 4 Behandeling van een chronische <i>S. aureus</i> infectie	64
Module 5 MRSA	66
Module 6 Behandeling chronische <i>S. maltophilia</i> en <i>Achromobacter</i> infectie	73
Module 7 Mycobacterium abscessus	76
Module 8 Behandeling van Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis.....	82
Module 9 Gebruik antibioticagevoeligheidstesten bij een longinfectie met <i>P. aeruginosa</i>	91
Module 10 Exacerbaties	94
Module 11 Frequentie sputumkweken	108
Module 12 Indicatie voor longtransplantatie bij CF	109
Module 13 Voeding bij 0- tot 2-jarigen.....	117
Module 14 Vitamines ADEK	126
Module 15 Screening op maligniteiten.....	129
Module 16 Behandeling met pancreasenzymen	136
Module 17 CF gerelateerde leverziekte	152
Module 18 Diagnostiek van diabetes bij patiënten met CF	165
Module 19 Behandeling van diabetes bij patiënten met CF	174
Module 20 Stopcriteria CFTR-modulatoren	186
Module 21 Behandeling chronische rhinosinusitis	215
Module 22 Airway clearance technieken	224
Module 23 Inspanningstest	228
Module 24 Psychosociale zorg bij CF	233
Module 25 Organisatie en kwaliteit van zorg	245
Aanverwant product - Formularium essentiële CF-specifieke geneesmiddelen.....	258

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Drs. G.D. (George) Nossent, longarts, UMCG te Groningen, NVALT (voorzitter)
- Dr. O.W. (Onno) Akkerman, longarts, UMCG te Groningen, NVALT
- S. (Sigrid) Amstelveen-Bökkerink, diëtist, Radboud UMC te Nijmegen, NVD
- Dr. H.G.M. (Bert) Arets, kinderlongarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis en UMC Utrecht te Utrecht, NVK
- Dr. M. (Marleen) Bakker, longarts, Erasmus MC te Rotterdam, NVALT
- Drs. J.M.W. (Annemarie) van den Berg, longarts, Hagaziekenhuis te Den Haag, NVALT
- Dr. M.C. (Maaïke) Berkhout, KNO arts, OLVG te Amsterdam, NVKNO
- Dr. F.A.J.A. (Frank) Bodewes, kinderarts-MDL, UMCG te Groningen, NVK
- A. (Annet) Bongen, maatschappelijk werker, UMC Utrecht te Utrecht, BPSW
- J. (Jacqueline) Boekhoff, maatschappelijk werker, Amsterdam UMC, locatie VUMC te Amsterdam, BPSW
- Drs. L.H. (Hassan) el Bouzzaoui, longarts, Hagaziekenhuis te Den Haag, NVALT
- D. (Dagmar) Brocke, maatschappelijk werker, UMC Utrecht te Utrecht, BPSW
- Drs. E.J. Brokaar, poliklinisch apotheker, Hagaziekenhuis te Den Haag, NVZA
- Dr. I. (Inez) Bronsveld, longarts, UMC Utrecht te Utrecht, NVALT
- Drs. A. (Agnes) Clement-de Boer, kinderarts (endocrinologie), Hagaziekenhuis te Den Haag, NVK
- W. (Wytze) Doeleman, fysiotherapeut, UMC Utrecht te Utrecht, KNFG
- Dr. M.M. (Menno) van der Eerden, longarts, Erasmus MC te Rotterdam, NVALT
- Prof. Dr. C.K. (Kors) van der Ent, Kinderlongarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis en UMC Utrecht te Utrecht, NVK
- Dr. B.C.T. (Boudien) Flapper, kinderarts-sociale pediatrie, UMCG te Groningen, NVK
- Dr. L. (Lianne) van der Giessen, kindervysiotherapeut, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, KNGF
- Drs. N. (Nanko) de Graaf, kinderradioloog, Erasmus MC te Rotterdam, NVvR
- Dr. V. (Vincent) Gulmans, Hoofd Onderzoek en Kwaliteit van zorg NCFS te Baarn, NCFS
- Prof. dr. H.G.M. (Harry) Heijerman, longarts, UMC Utrecht te Utrecht, NVALT
- Drs. D.M. (Danielle) Hendriks, kinderarts (MDL), Juliana Kinderziekenhuis te Den Haag, NVK
- Dr. J.J.E. Hendriks, kinderlongarts, Zuyderland Medisch Centrum te Heerlen, NVK
- Prof. dr. B. (Bart) van Hoek, MDL-arts, UMC te Leiden, NVMDL
- Drs. R.A.S. (Rogier) Hoek, longarts, Erasmus MC te Rotterdam, NVALT
- Dr. A. (Ageeth) Hofsteenge, kinderdiëtist, Amsterdam UMC, locatie VUMC en AMC, te Amsterdam, NVD
- Drs. C. (Chantal) Hoge, MDL arts, Maastricht UMC+ te Maastricht, NVMDL
- F.M. (Francis) Hollander, diëtist, UMC Utrecht, Utrecht, NVD
- Prof. dr. R.H.J. (Roderick) Houwen, kinderarts MDL, Wilhelmina Kinderziekenhuis en UMC Utrecht te Utrecht, NVK
- Dr. J. (Jakko) van Ingen, arts microbioloog, Radboud UMC te Nijmegen, NVMM
- Dr. H.M. (Hettie) Janssens, (kinder)longarts, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, NVK
- Drs. A.J. (Arjan) Jansz, arts microbioloog, Stichting PAMM te Eindhoven, NVMM
- H.J. (Hetty) van der Kamp, kinderarts-endocrinoloog, HMC Bronovo te Den Haag en Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC Utrecht te Utrecht, NVK

- C. (Cora) de Kiviet, verpleegkundig specialist, Wilhelmina Kinderziekenhuis en UMC Utrecht te Utrecht, V&VN
- A. (Annelies) Kok, verpleegkundig consulent, Erasmus MC te Rotterdam, CF Netwerk verpleegkundigen Nederland
- Dr. B.G.P. (Bart) Koot, kinderarts (MDL), Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NVK
- M.A. (Marian) Kruijswijk, verpleegkundig specialist, UMC Utrecht te Utrecht, V&VN
- Dr. C.J. (Christof) Majoor, longarts, Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NVALT
- R. (Renske) van der Meer, longarts, Hagaziekenhuis te Den Haag, NVALT
- Dr. P.J.F.M. (Peter) Merkus, kinderlongarts, Radboud MC te Nijmegen, NVK
- Dr. D. (Dick) Mul, kinderarts (endocrinologie), Diabeter te Rotterdam, NVK
- Drs. A.F. (Ad) Nagelkerke, kinderlongarts, Amsterdam UMC, locatie VUmc te Amsterdam, NVK
- drs. J. (Jacqueline) Noordhoek, directeur patiëntenorganisatie NCFS te Baarn, NCFS
- Marit van Oirschot-van de Ven, verpleegkundig specialist, UMC Utrecht te Utrecht, V&VN
- Dr. M. (Marianne) Nuijssink, kinderlongarts, Haga ziekenhuis te Den Haag, NVK
- Dr. M.H.E. (Monique) Reijers, longarts, Radboudumc te Nijmegen, NVALT
- Dr. S. (Sietze) Reitsma, KNO-arts, Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NVKNO
- Prof. dr. Y.B. (Yolanda) de Rijke, afdelingshoofd Klinische Chemie, Erasmus MC te Rotterdam, NVKC
- Dr. B.L. (Bart) Rottier, kinderlongarts, UMCG te Groningen, NVK
- R.A. (Revka) Schrijver, verpleegkundig consulent, Hagaziekenhuis te Den Haag, CF Netwerk verpleegkundigen Nederland
- Drs. L. (Lucienne) Speleman, KNO arts, Wilhelmina Kinderziekenhuis en UMC Utrecht, te Utrecht, NVKNO
- Dr. S.W.J. (Suzanne) Terheggen-Lagro, kinderlongarts, Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NVK
- Prof. dr. H.A.W.M. (Harm) Tiddens, (kinder)longarts, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, NVK
- H. (Hilda) Vale-Eeman, kinderverpleegkundige, Amsterdam UMC, locatie AMC te, Amsterdam, V&VN
- Dr. H. (Hester) van der Vaart, longarts UMCG te Groningen, NVALT
- Dr. H.W. (Harold) de Valk, internist-endocrinoloog UMCU te Utrecht, NIV
- Dr. M. (Marieke) Verkleij, GZ-psycholoog/cognitief gedragstherapeut, Amsterdam UMC, locatie VUMC te Amsterdam, VGCT
- Dr. E.J.M. (Els) Weersink, longarts, Amsterdam UMC, locatie AMC te Amsterdam, NVALT
- M. (Marion) Wessels, Verpleegkundige, UMC Utrecht te Utrecht, V&VN
- Dr. B.J. (Barbara) Wijnberg-Williams, klinisch psycholoog, UMCG te Groningen en Isala Ziekenhuis te Zwolle, NIP
- Dr. K.M. (Karin) de Winter- de Groot, kinderlongarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis en UMC Utrecht te Utrecht, NVK
- Dr. P.J.G. (Petra) Zwijnenburg, klinisch geneticus, Amsterdam UMC, locatie VUMC te Amsterdam, VKGN

Met ondersteuning van

- Dr. F. (Floor) Willeboordse, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Ir. T. (Teus) van Barneveld, directeur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. A. (Anne) Speijer, coördinator kwaliteit van zorg, VSOP

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de kwaliteitsstandaard

Cystic Fibrosis (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd, is een erfelijke ziekte met nog steeds een beperkte levensverwachting. In Nederland betreft het ongeveer 1500 personen. Ofschoon in de afgelopen 20 jaren de gemiddelde levensverwachting spectaculair is verbeterd van jongvolwassenen leeftijd naar rond 45 jaar, blijft het een grillige en potentieel dodelijke ziekte ook op jongere leeftijd. De sterk verbeterde levensverwachting heeft te maken met verbeterde zorg en behandeling van longinfecties en exacerbaties, verbeterde diabetesbehandeling, voeding, vitaminesuppletie, fysiotherapie en psychologische en maatschappelijke begeleiding. De ontwikkelingen staan niet stil en de recente komst van zogenaamde CFTR modulatoren, medicijnen die ingrijpen in het basisdefect van de zoutuitwisseling in de cellen, zullen het landschap van de ziekte CF drastisch veranderen. Relatief nieuwe aspecten zoals bijvoorbeeld vroegdiagnostiek middels hielprik, concentratie en spreiding van zorg, screening op coloncarcinoom, long- en levertransplantatie vragen om een aangepaste benadering van deze aandoening.

Eenduidigheid in zorgstandaarden en richtlijnen vermindert praktijkvariatie en bevordert een effectieve samenwerking tussen behandelende partijen. Een onderwerp als CF, waar veel verschillende partijen in de zorg mee te maken hebben en bij betrokken zijn, is gebaat bij helder geformuleerde richtlijnen die zijn gebaseerd op huidige stand van wetenschap en praktijk en een bijbehorende zorgstandaard om patiënten optimale afgestemde zorg te bieden.

De oude richtlijn (2007) was vanwege nieuwe klinische en wetenschappelijke inzichten en het veranderende toekomstperspectief inhoudelijk toe aan een herziening. Er is hierdoor in deze nieuwe kwaliteitsstandaard een sterkere focus op doelmatigheid en er is meer rekening gehouden met de belasting voor de patiënt. Dit heeft ertoe geleid dat er in het veld behoefte is aan de ontwikkeling van een integrale modulair opgezette kwaliteitsstandaard CF.

Doel van de kwaliteitsstandaard

Het tot stand brengen van een evidence-based kwaliteitsstandaard CF, een combinatie van een zorgstandaard en een medisch specialistische richtlijn om patiënten met CF optimale afgestemde zorg te bieden.

Afbakening van de kwaliteitsstandaard

De doelgroep zijn alle patiënten met CF. De richtlijn behelst de gebieden van diagnostiek, behandeling en follow-up conform de diverse stadia van de aandoening en de verschillende leeftijdscategorieën.

De recente Europese Best Practice richtlijn van de ECFS (Castellani, 2018) is voor veel modules van deze kwaliteitsstandaard een belangrijk uitgangspunt geweest. Binnen een aantal overkoepelende thema's zijn de volgende onderwerpen geprioriteerd naar aanleiding van de knelpunteninventarisatie voor deze kwaliteitsstandaard:

- I. Diagnostiek
 - Inconclusieve diagnose CF
- II Pulmonaal en microbiologie
 - *Pseudomonas aeruginosa*;
 - *Staphylococcus aureus*;

- Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*;
 - *Stenotrophomonas maltophilia* of *Achromobacter* soorten;
 - *Mycobacterium abscessus*;
 - allergische bronchopulmonale aspergillose;
 - noodzaak antibiotica gevoeligheidstesten;
 - behandeling exacerbaties;
 - timing sputumkweek;
 - indicatie longtransplantatie.
- III. Voeding, Maag-Darm-Lever en Diabetes
- voeding 0 tot 2 jarigen;
 - monitoring en inname van vitamines;
 - vervroegde screening op colorectaal kanker;
 - pancreasenzymen;
 - CF gerelateerde leverziekte;
 - CF gerelateerde diabetes.
- IV. Doelmatigheid en geneesmiddelen
- stopcriteria *CF transmembrane conductance regulator* modulatoren;
 - formularium essentiële CF specifieke geneesmiddelen.
- V. KNO
- behandeling chronische rhinosinusitis.
- VI. Fysiotherapie
- frequentie *airway clearance* technieken;
 - inspanningstesten.
- VII. Psychosociale zorg
- VIII. Organisatie van zorg
- organisatie van zorg in CF-centrum;
 - organisatie van zorg in thuissituatie;
 - toetsing van kwaliteit van zorg in CF-centrum;

Patiënteninformatie wordt naar aanleiding van deze Kwaliteitsstandaard aangepast en aangevuld via thuisarts en de patiëntenorganisatie NCFS.

Beoogde gebruikers van de kwaliteitsstandaard

Deze kwaliteitsstandaard wordt geschreven voor patiënten en hun naasten en alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met CF.

Literatuur

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze kwaliteitsstandaard is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2025 bepalen de besturen van de NVALT, NVK en NCFS of de modules van deze kwaliteitsstandaard nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de kwaliteitsstandaard heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de kwaliteitsstandaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De NVALT, NVK en NCFS zijn regiehouders van deze Kwaliteitsstandaard en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de modules. De andere aan deze kwaliteitsstandaard deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de kwaliteitsstandaard delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS).

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door: volgt nog

Algemene gegevens

De ontwikkeling van de medisch inhoudelijke modules binnen deze Kwaliteitsstandaard werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De module over psychosociale zorg en de organisatie van zorg modules werden ondersteund vanuit de Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en gefinancierd vanuit ZonMW. De financierders hebben geen enkele invloed gehad op de inhoud van de kwaliteitsstandaard.

Doel en doelgroep

Doel

Het tot stand brengen van een evidence-based kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis, een combinatie van een zorgstandaard en een medisch specialistische richtlijn om patiënten met Cystic Fibrosis optimale afgestemde zorg te bieden.

Doelgroep

De doelgroep zijn alle patiënten met Cystic Fibrosis. De kwaliteitsstandaard behelst de gebieden van diagnostiek, behandeling en follow-up conform de diverse stadia van de aandoening en de verschillende leeftijdscategorieën.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de kwaliteitsstandaard is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met CF en vertegenwoordigers van de NCFS (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze kwaliteitsstandaard.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Drs. G.D. (George) Nossent (voorzitter)	Longarts UMCG	Bestuurslid NVALT	Geen	Geen actie
O. Akkerman	Longarts, fulltime, UMCG	Lid nascholingscommissie VvAwT; onbetaald Lid visitatieteam TBC screening LRCB; onbetaald	Geen	Geen actie
S. Amstelveen-Bokkerink	Diëtist Radboudumc Dekkerswald	Geen	Geen	Geen actie
B. Arets	Kinderlongarts, UMC Utrecht	Academisch kinder(long)arts, deels Associate Professor Medisch Onderwijs Universiteit. • Geen betaalde nevenfuncties buiten UMCU	Onbetaald adviseur Vertex (CFTR modulerende medicatie bij CF)	Geen actie Toelichting: Niet direct betrokken bij module waarop de potentiële belangenverstrengeling van toepassing is.
M. Bakker	Longarts, Erasmus MC Rotterdam	Geen	Deelname aan diverse studies Vertex (chloortransportmodulatoren)	Geen trekker van module CFTR modulatoren (wel meeleezer). Toelichting op onderzoek gesponsord door Vertex: Betrokken bij inclusie van patiënten en dataverzameling. Niet betrokken bij data-analyse, wel principal investigator, geen auteur.
T. van Barneveld	Directeur Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten		Geen	Geen actie
A. van den Berg	Longarts Hagaziekenhuis Den Haag	Geen	Geen	Geen actie
M. Berkhout	KNO-arts in opleiding in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Opleider: Prof. dr. F.G. Dikkers	Geen	Geen	Geen actie
F. Bodewes	Kinderarts-MDL UMC Groningen	Geen	Geen	Geen actie

J. Boekhoff	medisch maatschappelijk werker Amsterdam UMC, locatie VUmc	Geen	Geen	Geen actie
A. Bongen	Medisch maatschappelijk werker UMC Utrecht	Geen	Geen	Geen actie
H. Bouazzaoui	Longarts Hagaziekenhuis Den Haag	Geen	Geen	Geen actie
D. Brocke	Medisch maatschappelijk werk UMC Utrecht Divisie Hart en Longen	Geen	Geen	Geen actie
E. Brokaar	Poliklinisch apotheker in de Haga Apotheek, HagaZiekenhuis	Geen	Vergoeding voor een cursus over geneesmiddelinteracties aan personeel van Vertex Pharmaceuticals. (2016). Gedeeltelijke vergoeding voor internationaal CF congres door Novartis (2012 en 2014)	Geen actie
I. Bronsveld	Pulmonoloog UMC Utrecht	Geen	Geen	Geen actie
A. Clement - Boers, de	Kinderarts, diabetes HAGA/Julianaziekenhuis Den Haag	Voorzitter Stichting D-Support (ondersteuning voor gezinnen met diabetes) onbetaald	Geen	Geen actie
W. Doeleman	Fysiotherapeut UMC-Utrecht	Geen	Geen	Geen actie
H. Eeman	Kinderverpleegkundig consulent CF Werkgever: Academisch Medisch Centrum Amsterdam	Geen	Geen	Geen actie
M. Eerden	Longarts Erasmus MC	Geen	Geen	Geen actie
K. van der Ent	Kinderarts, hoogleraar kinderlongziekten UMC Utrecht	- Initiator en coordinator CF Centrum Utrecht - Lid van European Respiratory Society - Lid van European Cystic Fibrosis Society - Lid van Medische Adviesraad Nederlandse CF Stichting - Voorzitter Nederlands CF Research Network - Lid van European Clinical Trial Network for Cystic Fibrosis - Voorzitter van adviescommissie Biobanking UMC Utrecht	Onderzoeksubsidies afgelopen vijf jaar: - Abbot: feeding requirements in CF - NWO: ABPA in CF - WKZ fonds: personalized medicine in CF - Zon-Mw Top subsidie: Cure for genetic disease - Nutricia: Training for allergy - Hit-CF programma NCFS: personalized medicine for CF - Vertex: iva/luma in A455E mutated patients with CF - CZ: TOPAZ study - Nutricia TKI Health Holland: SinFonia - Cergentis -TKI: missense mutations in CF	Gemelde belangen en nevenfuncties zijn besproken met initiatief nemende verenigingen NVALT en NVK. Deelname in werkgroep als mee-lezer bij alle modules op basis van expertise over CF. Geen trekker van modules over CFTR modulatoren waarvoor er financiële belangen zijn.

		• Lid van big data bestuur UMC Utrecht • Voorzitter van CoreNetwork CF of European Reference Network of Excellence for rare lung diseases (ERN-LUNG) • Lid van stuurgroep Clinical Trial Office UMC Utrecht • Coordinator van European HIT-CF programma • Bestuurslid van Lung Alliance Netherlands (LAN) • Het betreft allen onbetaalde nevenfuncties.	• American CF Foundation: missense mutations in CF • NCFS HIT CF 2.0: personalised care for CF • European Commision: Rare mutations in CF • WKZ-fonds: long term outcomes in CF • TKI Health Holland: Eloxx in PCD Instituut heeft betalingen ontvangen voor klinische studies en adviesraad bijeenkomsten van Gilead, Vertex, GSK, Nutrica, TEVA, ProQR, Galapagos en Proteastasis.	
B. Flapper	Kinderarts, sociale pediatrie	Geen	Geen	Geen actie
L. van der Giessen	0,8 Kinderfysiotherapeut Erasmus MC Sophia 0,1 Coordinator onderwijs Erasmus MC 0,1 docentbegeleiding Erasmus MC	B. Gastdocent Hogeschool Rotterdam Post HBO kinderfysio B. Cursusleider NPI B. Gastdocent Maas en Meer (B=betaald)	Geen	Geen actie
V. Gulmans	Hoofd onderzoek en kwaliteit van zorg bij Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting	Geen	Geen persoonlijke vergoedingen. De NCFS heeft corporate sponsorovereenkomsten met meerdere bedrijven (farmaceuten en hulpmiddelen). De overeenkomsten zijn aangemeld bij het transparantieregister. De totale sponsorinkomsten bedragen niet meer dan 10 % van de totale NCFS-begroting. De sponsors hebben geen invloed op de inhoud van NCFS-uitingen.	Geen actie
H. Heijerman	Longarts, hoofd afdeling longziekten UMC Utrecht.	• Adviesraad Vertex, betaald, geen persoonlijke inkomsten, gaan naar UMC Utrecht • Adviesraad Chiesi, betaald, geen persoonlijke inkomsten, gaan naar UMC Utrecht	• Zie nevenfuncties • Principal investigator van verschillende studies bij CF i.s.m. Vertex en Abbvie.	Gemelde belangen en nevenfuncties zijn besproken met initiatief nemende verenigingen NVALT en NVK.

		• Adviesraad PureIMS, betaald, geen persoonlijke inkomsten, gaan naar UMC Utrecht • Voorzitter adviesraad zorg van de NCFS (Nederlandse CF Stichting)		Deelname in werkgroep als meelezer bij alle modules op basis van expertise over CF. Geen trekker van modules over CFTR modulatoren waarvoor advies is gegeven.
D. Hendriks	kinderarts-maagdarmlieverziekten Juliana Kinderziekenhuis/Hagaziekenhuis Den Haag	Geen	Geen	Geen actie
H. Hendriks	kinderarts-longarts in Zuyderland MC en 0,1 fte gedetacheerd naar MUMC + voor CF zorg.	Geen	Geen	Geen actie
B. Hoek	gastroenteroloog en hepatoloog, LUMC Hoogleraar	Geen	Geen gesponsord onderzoek op het gebied van CF. Bij genoemde studies mogelijk auteur en: Novartis: PI, inclusie patiënten Zambon: PI, design studies, data analyse Chiesi: design studie, patiënt inclusie, data analyse Abbvie, Norgine, Astellas: patiënt inclusie CLIF: patiënt inclusie Perspectum: patiënt inclusie, design deel van studie Organ Assist: PI, patiënt inclusie Novartis - deelname aan internationale medicijnstudie bij auto-immuun hepatitis Zambon-unrestricted grant voor onderzoek naar auto-immuun hepatitis en overlap syndromen Chiesi - investigator-initiated studie naar farmacokinetiek van Envarsus (tacrolimus) na levertransplantatie Abbvie - studie naar langetermijn effect op leverfibrose na DAA behandeling van hepatitis C Norgine - deelname aan rifaximin bij hepatische encefalopathie studie	Geen actie

			CLIF consortium - deelname aan internationale studies naar accuut - op chronisch leverfalen Perspectum - studies naar nieuwe NRI technieken bij leverziekte en na levertransplantatie Astellas - deelname aan immuunsuppressie studie na levertransplantatie OrganAssist - deelname aan studie met machineperfusie voor levertransplantatie	
R. Hoek	Longarts Erasmus MC Centrum voor Longtransplantatie Centrum voor Cystic Fibrosis en Recidiverende Luchtweginfecties	- Lid werkgroep Infectieziekten Nederlands Transplantatievereniging - Lid landelijk overleg Thoracale Transplantatie organen - Eurotransplant lid international Lung Allocation Review board allen onbezoldigd	Geen	Geen actie
A. Hofsteenge	Dietist: CF-team (kindergeneeskunde) (Vumc en AMC) Kindergeneeskunde (polikliniek) (VUmc)	Geen	Geen	Geen actie
C. van Hoge	Maag- darm- leverarts MUMC+	Geen	Geen	Geen actie
F. Hollander-Kraaijeveld	Diëtist UMC Utrecht	Geen	Geen	Geen actie
R. Houwen	Hoofd afdeling kinder-MDL UMCU/WKZ	De (poli)klinische zorg voor patienten met MDL problematiek, het geven van onderwijs alsmede het vooruitbrengen van de zorg en kennis op dit gebied, onder meer door (meewerken aan) publicaties. Tevens aansturen van de subafdeling kinder-MDL. Deze taken worden verricht in een 100% dienstverband.	In samenwerking met de afdeling kinderlongziekten van het WKZ is er participatie in onderzoek mbt het gebruik van organoiden voor het verbeteren van de medicamenteuze behandeling van CF.	Geen actie
J. van Ingen	Arts-microbioloog, Radboudumc, Nijmegen	Geen	Betaald adviseur van Insmed en Janssen pharmaceuticals op het gebied van antibiotica die niet geregistreerd zijn voor gebruik bij infecties bij Cystic Fibrosis patiënten.	Geen actie

			Mede-auteur van de internationale richtlijn voor diagnostiek en behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriën bij patiënten met CF (Floto, 2016).	
H. Janssens	Kinderlongarts, Erasmus MC/Sophia Kinderziekenhuis	Voorzitter CF-team Sophia	• Deelname als centrum aan clinical trials van Vertex en Gilead. • Deelname als co-auteur bij studie gesponsord door GSK, geen financiële vergoeding hiervoor. • Deelname als onderzoeker aan investigator initiated study SHIP-CT, effecten van hypertoon zout bij jonge kinderen met CF, gefinancierd door CF-foundation. • Speakers fee van Vertex; komt op budget van Sophia Research BV Co-promotor bij meerdere studies gefinancierd door unrestricted grant van Chiesi en Gilead.	Geen actie, mee-lezer bij module over behandeling <i>P.Aeruginosa</i> (Gilead, Chiesi), geen trekker. Toelichting gesponsorde onderzoeken. -Studies van Chiesi en Gilead waren met een unrestricted grant, financieel gerund door Sophia BV. De aard van de studies kon door het onderzoeksteam vrij ingevuld worden en gepubliceerd. -Deelname centrum aan sponsor initiated studies van Vertex, en Gilead. Geen mede-auteur. Als voorzitter van CF-team verantwoordelijk voor uitvoer van de studie, en beoordeling adverse events en lab uitslagen van deelnemende patiënten.
A. Jansz	arts-microbioloog, St PAMM, streeklaboratorium voor de volksgezondheid Veldhoven	Coördinerend arts-microbioloog, RIVM/IDS, Bilthoven, een detachering van 20% auditor voor de RvA	Geen	Geen actie
H. van der Kamp	kinderarts-endocrinoloog (0,7 fte) werkzaam in het WKZ Utrecht en in het Bronovo ziekenhuis in Den Haag (0,15 fte).	Lid bestuur NVE (onbetaald) Lid adviesgroep groeihormoon (onbetaald) Lid adviesgroep neonatale screening AGS & CHT (onbetaald)	Geen	Geen actie
C. de Kiviet	Verpleegkundig Specialist Bij CF-centrum UMC Utrecht, locatie WKZ	Lid van Accreditatiecommissie Van de RSV (Register Verpleegkundig Specialismen) >Vacatievergoeding per bijeenkomst	Geen	Geen actie

		-Beoordelaar scholing voor herregistratie Verpleegkundig Specialisten > Vergoeding per beoordeelde scholing		
A. Kok	verpleegkundig consultant CF Erasmus MC-Sophia Rotterdam	Geen	Geen	Geen actie
B. Koot	kinderarts AMC Amsterdam	Bestuur sectie kinder MDL, NVK, onbetaald	Geen	Geen actie
M. Kruiswijk	verpleegkundig specialist afdeling Cystic Fibrosis	Geen	Geen	Geen actie
C. Majoor	Longarts, Amsterdam UMC, locatie AMC		Inclusie patiënten aan fase IIa, IIb, III en IV studies van Vertex en Galapagos	Geen actie Toelichting: Niet direct betrokken bij module waarop de potentiële belangenverstrengeling van toepassing is.
R. van der Meer	Longarts, aandachtsgebied Cystic Fibrose. Werkzaam in Hagaziekenhuis. Den Haag.	Geen	Geen	Geen actie
P. Merkus	Kinderarts-pulmonoloog, Radboudumc Amalia Kinderziekenhuis	• lid wetenschappelijke adviescommissie Longfonds • lid Longalliantie Nederland • Voorzitter Sectie Kinderlongziekten van NVK • Lid beoordelingscommissie prijs voor de jonge onderzoeker NVK	Deelname Studies bij CF door farmaceutische bedrijven: Vertex, PTC (PI, betrokken bij inclusie, betrokken bij data-analyse)	Geen actie Toelichting: Niet direct betrokken bij module waarop de potentiële belangenverstrengeling van toepassing is.
D. Mul	Kinderarts-endocrinoloog bij Diabeter	• Gastaanstelling Erasmus MC, Rotterdam, Sophia Kinderziekenhuis voor consultatie diabetes-zorg • Bestuur Bidon/landelijk registratie diabetes DPARD • Bestuur diabetes educ study group NL (DESG) • redactielid Ned. Tijdschrift Diabetologie.	Geen	Geen actie, trekker module diabetes (screening en behandeling) Toelichting op deelname adviesraad medisch Novo Nordisk: conflicteert niet met trekkersrol van diabetes modules.

		Adviesraad medisch Novo Nordisk, betaling op declaratiebasis voor specifieke diensten.		
A. Nagelkerke	Kinderlongarts VU medisch centrum	Geen	- Eenmalige deelname aan discussie Vertex over zinnigheid vroeg beginnen met correctors/potentiators) bij CF; hiervoor uurvergoeding. - November 2017 deelname, 24 uur van Groenendaal' (onderling bespreken moeilijke casuïstiek door CF artsen NL en Vlaanderen); sponsoring verblijf door firma Gilead.	Geen actie Toelichting: Niet direct betrokken bij module waarop de potentiële belangenverstrengeling van toepassing is.
J. Noordhoek	Directeur Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting	- Toezichthouder Flevoziekenhuis - President Europese Federatie CF Organisaties	Geen persoonlijke vergoedingen. De NCFS heeft corporate sponsorovereenkomsten met meerdere bedrijven (farmaceuten en hulpmiddelen). De overeenkomsten zijn aangemeld bij het transparantieregister. De totale sponsorinkomsten bedragen niet meer dan 10 % van de totale NCFS-begroting. De sponsors hebben geen invloed op de inhoud van NCFS-uitingen.	Geen actie
M. Nuijsink	Kinderarts Juliana Kinderziekenhuis/ HAGA ziekenhuis	Geen	Deelname VOICE studie (Vertex)	Geen actie Toelichting: Niet direct betrokken bij module waarop de potentiële belangenverstrengeling van toepassing is.
M. van Oirschot-van de Ven	Kinderverpleegkundig consultant CF, Academisch Medisch Centrum Amsterdam	Geen	Geen	Geen actie
M. Reijers	Longarts, Radboud UMC, Nijmegen	- Opleider - Auditor IWKV	Werkzaam in ziekenhuis dat participeert in geneesmiddelenonderzoek van Vertex, alleen betrokken bij inclusie patiënten.	Geen actie Toelichting: Niet direct betrokken bij module waarop de potentiële belangenverstrengeling van toepassing is.

S. Reitsma	KNO-arts AMC Amsterdam	Geen	Geen	Geen actie
Y de Rijke	Afdelingshoofd Klinische Chemie Erasmus MC te Rotterdam	Geen	Geen	Geen actie
B. Rottier	UMC Groningen, kinderlongarts	Geen	Geen	Geen actie
R. Schrijver	Verpleegkundig consulent CF Hagaziekenhuis	Geen	Geen	Geen actie
A. Speijer	Coördinator kwaliteit van zorg	Lid advies - en expertcommissie AQUA van Zorginstituut Nederland. Bestuurslid Stichting TSC (tubereuze sclerose complex).	Geen	Geen actie
L. Speleman	paediatrische KNO, UMC Utrecht Wilhelminakinderziekenhuis	Bestuurslid Ned. Vlaams kinder KNO gezelschap, onbetaald	Geen	Geen actie
S. Terheggen-Lagro	Kinderlongarts AMC	Lid Cost Action ILD (niet betaald)	Geen	Geen actie
H. Tiddens	Kinderlongarts, Erasmus MC, Sofia kinderziekenhuis	- Professor of Paediatric Respiratory Medicine, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital Pediatric - Visiting professor Ningxia University, Yinchuan, China - Founder and director of Lung Analysis Image analyses laboratory for lung diseases at Erasmus MC-Sophia Children's Hospital - Honorary member dept. of Radiology, Erasmus Medical Center	- Roche (Industry symposium on treatment of CF) - Novartis (Lectures, advisory boards) - Grants from CFF - Grants from Vertex, Gilead, Chiesi - Patent Vectura licensed - Patent PRAGMA-CF scoring system - Research: iABC, Inhaled antibiotics for Cystic Fibrosis and bronchiectasis. ALPINE II, eradication Pseudomonas acquisition with AZLI, sponsor Gilead - Samenwerking met Fluida BV: modelleren geïnhalerde antibiotica, Sophia Research BV gaat royalties krijgen uit deze samenwerking.	Geen actie, mee-lezer bij module over behandeling <i>P.Aeruginosa</i> geen trekker. Toelichting gesponsorde onderzoeken. iABC: Co-investigator, CT aquisition, analyse van CTs, geen betrokkenheid bij inclusie van patiënten ALPINE II: betrokken bij inclusie van patiënten
H. van der Vaart	Longarts UMCG	Geen	Geen	Geen actie
H. de Valk	Internist-endocrinoloog, UMC Utrecht	Bestuurslid Stichting BIDON (Basisstructuur Innovatief Diabetes Onderzoek Nederland) onbetaald	Geen	Geen actie

		• Bestuurslid Dutch Pediatric and Adult Registration Diabetes (DPARD) onbetaald • Bestuurslid Diabeteskamer Nederlandse Internisten Vereniging; onbetaald		
H. Verkade	Kinderarts MDL, UMCG Groningen	• Hoogleraar MDL • Ad interim Consultant van Danone/Nutricia Research; Friesland Campina Dairy Foods; Ausnutria Hyproca BV; Albireo Pharma Inc. (betalingen aan University Medical Center Groningen) • Lid Wetenschappelijke Adviesraad 'Najjar Stichting' (patiëntenorganisatie) • Voorzitter, Commissie Hepatology, European Society Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition	Geen	Geen actie
M. Verkleij	GZ-psycholoog/cognitief gedragstherapeut, Amsterdam UMC locatie VUmc	Geen	Geen	Geen actie
E. Weersink	longarts, AMC Amsterdam	Geen	• Fase II a+b - III+ IV studies met Vertex en Galapagos (inclusie van patiënten en data verzameling)	Geen actie Toelichting: Niet direct betrokken bij module waarop de potentiële belangenverstremming van toepassing is.
M. Wessels-Bakker	Verpleegkundig Specialist Longtransplantatie, onderzoeker	Geen	Geen	Geen actie
B. Wijnberg-Williams	Klinisch psycholoog/medisch psycholoog, richting kinderen en jeugdigen, UMCG (0,4 fte) en Isala ziekenhuis (0,7fte)	• Hoofddocent somatische stoornissen kinderen en jeugdigen bij opleidingsinstituut PPO, Postmaster PSY-Opleidingen (op declaratiebasis als ZZPer)	Geen	Geen actie

		Voorzitter Examencommissie PPO (vacatiegelden) Lid van Accreditatiecommissie Federatie van Gezondheidszorgpsychologen en Psychotherapeuten (FGzPt) (vacatiegelden)		
F. Willeboordse	Adviseur Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten	Geen	Via werk partner aandelen bij moederbedrijf Johnson & Johnson. Partner is werkzaam bij Janssen Vaccines BV.	Geen actie
K. Winter-de Groot	kinderarts-pulmonoloog WKZ/UMC Utrecht	- Voorzitter ANHS-CF (adviesgroep nenoatale hieprikscreening voor CF) werkgroep van de NVK, onbetaald - Steunfractielid CU gemeente Culemborg, onbetaald	Geen	Geen actie
P. Zwijnenburg	kinderarts-klinisch geneticus VUMC afd. klinische genetica	Geen	Geen	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname aan de werkgroep van de patiëntenorganisatie NCFS en de VSOP voor zeldzame en genetische aandoeningen. De uitgangsvragen zijn getoetst via een online peiling onder patiënten en ouders. Voor sommige onderwerpen is het patiënten-panel van de NCFS geraadpleegd om input te verkrijgen over patiëntenvoorkeuren over een behandeling of screeningsmethode.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de kwaliteitsstandaarden de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de kwaliteitsstandaard in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten.

Werkwijze

Deze medisch inhoudelijke modules in deze kwaliteitsstandaard is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Voor de modules over psychosociale zorg en de modules over organisatie van zorg is er volgens de AQUA methode gewerkt: GRADE. De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/handbook>).

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de stuurgroep en de adviseur de knelpunten. De werkgroep stelde vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door VSOP, NCFS, NVK, NVALT, Patiëntenfederatie, Lareb, NVMDL, ZiN, ZN, NIP, NVKNO, VKGN, Vereniging innovatieve geneesmiddelen, NVKC, V&VN, NVMM, KNGF, NIV, NVvR, NVD, NVAB, NVZA via een invitational conference.

De concept uitgangsvragen zijn door de NCFS online voorgelegd aan mensen met CF en ouders van kinderen met CF. Vrijwel alle uitgangsvragen werden door tenminste 85% van de 68 respondenten als zinvol tot zeer zinvol ervaren. Bij twee vragen was dit percentage lager (56% respectievelijk 72%), veroorzaakt door het feit dat 25% van de respondenten bij deze vragen geen mening had.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de stuurgroep en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij

zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er is voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR - voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek; QUADAS II - voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencietabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.

Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'*

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Voor deze kwaliteitsstandaard was de Europese Best Practice richtlijn van de ECFS (Castellani, 2018) een belangrijk uitgangspunt voor bijna alle modules.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de kwaliteitsstandaard is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

Indicatorontwikkeling

De werkgroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij de huidige richtlijn omdat er geen substantiële barrières konden worden geïdentificeerd die implementatie van de aanbeveling zouden kunnen bemoeilijken.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018. revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3. Review.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading

quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies.
BMJ: British Medical Journal, 336(7653), 1106.

Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter.
Journal of the Medical Library Association: JMLA, 104(4), 320.

Module 1 Inconclusieve diagnose CF

Uitgangsvragen

1. Wat zijn de diagnostische vervolgstappen bij een inconclusieve diagnose CF*?
2. Hoe vervolg je patiënten met een inconclusieve diagnose CF*?

* *CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID)/CFTR-related metabolic syndrome (CRMS) en CFTR related disorder (CFTR-RD)*

Inleiding

Sinds mei 2011 is CF toegevoegd aan de hielprikscreening. In Nederland is gekozen voor een 4 stappen protocol (RIVM, screeningsprotocol CF, 2018) met IRT/PAP/DNA/EGA (*extended gene analysis*)

Kinderen met één of twee klinisch relevante of onbekende CF mutaties worden verwezen naar een CF-centrum voor een zweetest om de diagnose CF te bevestigen of uit te sluiten. Kinderen met één mutatie en een negatieve zweetest worden geregistreerd als dragers, en behoeven geen verdere follow-up. Kinderen met twee bekende CF mutaties en een positieve zweetest krijgen de diagnose CF en zullen vervolgd worden volgens de daarvoor geldende richtlijnen. Een consequentie van de hielprikscreening is dat er kinderen zijn waarbij de diagnose CF niet helemaal duidelijk is. Dat zijn de kinderen met CFSPID (*CF screen positive inconclusive diagnosis*). De internationale term die hiervoor gebruikt wordt is nu CRMS/CFSPID (referentie Southern, 2019, zie Figuur 1.1)), echter de term CFSPID is nu in Nederland de algemene term die hiervoor gebruikt wordt. Bij patiënten waarbij twijfel bestaat over de diagnose na verrichting van zweetest dient in ieder geval een aanvullende DNA analyse gedaan te worden: dit betreft een EGA inclusief de MLPA. De MLPA is niet opgenomen in de DNA analyse van de hielprikscreening. Hierdoor kunnen grote deleties in het CFTR gen gemist worden.

LET OP: Sinds invoering van de hielprikscreening zijn er minstens 20 patiënten alsnog later gediagnosticeerd met CF na een vals-negatieve hielprikscreening. Let op dat bij patiënten met meconiumileus vaak vals-negatieve hielprikscreening voor CF is. Daarnaast zijn er natuurlijk ook nog patiënten die voor de invoering van de hielprikscreening zijn geboren (voor mei 2011), of immigranten uit landen waar geen newbornscreening neonatale screening gedaan wordt, waarbij bij klachten aan CF gedacht moet worden.

Er zijn ook oudere patiënten met een inconclusieve CF diagnose. Zij presenteren zich vaak met mildere symptomen. Als deze patiënten zich presenteren met symptomen in één orgaansysteem, zoals CBAVD, pancreatitis of bronchiectasieën, met CFTR dysfunctie dan noemen we dit CFTR-related disorder (Bombieri, 2011).

Over de afspraken omtrent diagnostiek en follow-up van patiënten met CRMS/CFSPID zijn nog onduidelijkheden. Voor deze groep patiënten blijft daarom een aantal vragen onbeantwoord. De volgende vragen worden in deze module besproken.

- **Diagnostiek:** Welke diagnostiek is nodig bij een inconclusieve CF diagnose, en wat is de waarde daarvan? Over de eerste stappen als een zweetest en DNA diagnostiek is eenduidigheid, maar wat is de rol van een intestinal current measurement (ICM) in de diagnostiek bij een inconclusieve CF diagnose? Deze vraag geldt ook voor oudere kinderen of volwassenen met een inconclusieve diagnose.
- **Follow-up:** Hoe vervolg je patiënten met een inconclusieve diagnose CF? Om deze vraag goed te kunnen beantwoorden is het nodig om meer te weten over de prognose

van kinderen met CFSPID of volwassenen met een inconclusieve CF diagnose, en het risico op het ontwikkelen van ernstiger problemen zoals bronchiectasieën.

Zoeken en selecteren

Om de twee uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende zoekvragen:

1: Diagnostiek

Wat is de aanvullende diagnostische waarde van ICM bij kinderen die na de hieprikscreening een CFSPID diagnose hebben, of bij oudere kinderen/ volwassenen die een inconclusieve diagnose krijgen vergeleken met patiënten die alleen een zweetest en DNA diagnostiek (EGA/MLPA) krijgen?

2. Follow-up

Aangezien de grootste groep kinderen die onder de CFSPID vallen de kinderen zijn met een R117H mutatie werd de zoekopdracht ook specifiek op deze groep gericht.

De zoekvraag werd als volgt geformuleerd:

Wat zijn de lange-termijn uitkomsten (prevalentie van CF klachten) bij patiënten met een R117H mutatie of andere variant of unknown significance (VUS)?

PICO bij zoekvraag 1

- P** (Patiënten): patiënten met een CFSPID (*Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis*) of inconclusieve diagnose (CRMS), zowel pasgeborenen als op latere leeftijd;
- I** (Interventie): intestinal current measurement (ICM);
- C** (Comparison): alleen zweetest (en/of EGA/MLPA);
- Referentietest: CF diagnose of CF symptomen;
- O** (Outcomes): Diagnostische accuratesse maten, associaties met CF diagnose of CF symptomen (bronchiectasis, FEV₁, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, infertility).

PICO bij zoekvraag 2

- P** (Patiënten): patiënten met R117h of CRMS/CFSPID;
- I** (Interventie): niet van toepassing;
- C** (Comparison): niet van toepassing;
- O** (Outcomes): klinische uitkomsten, Cystic Fibrosis, CF gerelateerde symptomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 24 april 2019 met relevante zoektermen gezocht naar:

1. Systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) en observationeel onderzoek over ICM bij CFSPID/CRMS of een inconclusieve CF diagnose.

2. Systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) en observationeel onderzoek over R117H.

De zoekverantwoordingen zijn weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuurzoekactie leverde respectievelijk 91 en 212 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

1. Studies waarin accuratessematen of associaties met CF zijn gepresenteerd voor ICM bij patiënten met een twijfelachtige CF diagnose.
2. Studies waarin de prognose van R117H wordt beschreven.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie respectievelijk zes en vijf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens respectievelijk vier en één studie geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en respectievelijk twee en vier studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken over ICM en vier onderzoeken over de prognose van R117H zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Naast de R117H studies zijn handmatig nog vier recente studies toegevoegd over de prognose van patiënten met een CFSPID of een inconclusieve diagnose (CRMS) bij pasgeborenen. Hier is echter niet systematisch naar gezocht met behulp van een zoekstrategie, echter deze literatuur is wel relevant voor het formuleren van de overwegingen en aanbevelingen voor deze module.

Samenvatting literatuur

Er zijn twee studies samengevat over de diagnostische waarde van ICM bij patiënten met een twijfelachtige CF diagnose. Er is gekozen voor een beschrijving van de studies zonder GRADE-beoordeling en conclusies vanwege de aard van de studies en omdat ze niet helemaal voldoen aan de PICO. Er zijn geen evidence en risk of bias tabellen gemaakt.

Derichs (2010) beschrijft een prospectieve studie naar de diagnostische waarde van ICM voor twijfelachtige CF bij alle leeftijdscategorieën. De correlatie van ICM met de zweetest (n=130), uitgebreide CFTR genotypering (n=61) en transcript analyse (n=19) werd onderzocht. Dit onderzoek werd uitgevoerd in een cohort van 130 kinderen, adolescenten en volwassenen. De gemiddelde leeftijd was 16,9 sd 12,5 jaar; range 0,4 tot 60 jaar; 23% < 6 jaar; 35% ≥ 18 jaar en 54% was man.

Er werd een groep onderzocht van 34 pancreasinsufficiënte patiënten met CF, 7 pancreassufficiënte patiënten met CF en 28 volwassen gezonde vrijwilligers. Daarnaast werden 61 patiënten met een twijfelachtige CF diagnose geïnccludeerd (milde of monosymptomatisch fenotype met sinopulmonale, gastrointestinale of urogenitale symptomen horende bij niet klassiek CF). De zweetest en/of CFTR mutatie screening waren inconclusief, waarbij 26% één CFTR mutatie had.

In totaal werden 309 rectale bipten afgenomen bij de 130 patiënten voor ICM.

Er werden referentiewaarden verkregen via de bekende patiënten met CF en gezonde controles. De cut-off value tussen bekende pancreassufficiënte CF en controles lag bij de cumulatieve chloride secretie respons voor carb+cAMP+hista op 34microA/cm².

Met deze waarde konden patiënten met twijfelachtige CF gedifferentieerd worden in een pancreassufficiënte CF groep (n=6) en een groep 'CF onwaarschijnlijk' (n=55).

De correlatie (Pearson correlatie coëfficiënt) tussen de zweetest en ICM was laag voor de 'CF onwaarschijnlijk' groep en de pancreasinsufficiënte groep en matig voor de hele CF groep.

In de intermediate groepen PS-CF diagnostisch en bekende PS-CF, was de correlatie redelijk goed voor de ICM parameter $I_{sc,carb+cAMP+hist}$, met de zweetest, dit bevestigt de gradiënt van de CFTR dysfunctie in aanvulling op de zweetest alleen.

In 100% van de patiënten die door ICM als pancreasinsufficiënt-CF werden ingedeeld werden met uitgebreide genotypering twee CFTR mutaties gevonden tegenover 1,8% in de 'CF onwaarschijnlijk' groep.

De auteurs concluderen dat de diagnostische waarde van ICM relevant is, met name voor de bevestiging van CF in de afwezigheid van twee CFTR mutaties, en uitsluitel geven van CF in patiënten met een intermediate zweetest of voor leeftijdsgroepen waarbij een *nasal potential difference (NPD) measurement* niet mogelijk is (met de NPD wordt de CFTR functie in het neusslijmvlies gemeten).

Cohen (2013) onderzocht in een cohort de diagnostische waarde van ICM voor CF. Rectale biopsen werden afgenomen van drie groepen: patiënten met CF (n=21), gezonde controles (n=16) en patiënten met verdenking op CF (n=71) met op CF lijkende symptomen zoals chronische luchtwegklachten, stagnerende groei, maar geen positieve zweetest. De patiënten met CF waren gemiddeld 3 jaar (sd 3,8) de controlegroep 15,6 jaar (sd 15,1). Met behulp van een ROC curve werd een cut-off waarde voor carb+hist+cAMP/forskoline gevonden van 7.19 microA/cm² tussen CF versus niet-CF. Met behulp van deze waarde werd de twijfelachtige CF groep ingedeeld in 66 patiënten met een normale ICM waarde en vijf patiënten met abnormale ICM waarden. De gemiddelde leeftijd in de ICM groep met normale waarden was 4,0 jaar (sd 5,0), en gemiddeld 3,8 jaar (sd 3,6) in de groep met abnormale ICM waarden.

Er was in beide groepen geen correlatie met de zweetest. In de ICM groep met abnormale waarden waren de zweetestwaarden tussen de 33 en 57 mEq/L, gemiddeld 46 (sd 7). De twijfelachtige CF groep werd zes jaar gevolgd en geen enkele patiënt in de groep met normale ICM waarden ontwikkelde CF symptomen. De vijf patiënten met abnormale ICM waarden worden nog steeds gezien in een CF kliniek en zijn behandeld als CF, voor chronisch hoesten, exacerbaties, kolonisatie van de luchtwegen of sinusklachten en één patiënt is overleden aan respiratoire insufficiëntie. De auteurs concluderen dat ICM een goed discriminerend vermogen heeft om CF te diagnosticeren in een groep patiënten met een twijfelachtige CF diagnose. Het is een veilige methode en kan gebruikt worden als diagnosticum, ook in baby's en jonge kinderen.

Follow-up/Prognose

Beschrijving studies lange-termijn uitkomsten bij patiënten met een R117H gen-mutatie

Er zijn vier studies samengevat over de lange-termijn uitkomsten van patiënten met een R117H gen-mutatie.

Er is gekozen voor een beschrijving van de studies zonder GRADE-beoordeling en conclusies vanwege de aard van de studies en omdat ze niet helemaal voldoen aan de PICO. Er zijn geen evidence en risk of bias tabellen gemaakt.

Scotet (2006) beschrijft dat sinds de pasgeborenen screening in Frankrijk in 1995, 360.466 pasgeborenen zijn gescreend voor CF, waarvan 124 met verhoogd immunoreactief trypsine en twee CFTR genmutaties. Negen van deze 124 kinderen (7,3%) hadden een heterozygote samenstelling met R117H, vijf jongens en vier meisjes. Na gemiddeld 7,0 jaar (range 4 tot 11 jaar) (één *lost to follow-up*) heeft geen van deze kinderen CF klachten ontwikkeld. Allen bleken een goede voedingsstatus te hebben en pancreassufficiënt te zijn, longfunctie (slechts bij twee gemeten) bleek normaal.

In een Britse retrospectieve cohort studie van Lording (2006) werden 11 patiënten onderzocht met een heterozygote DF508 mutatie en een tweede milde mutatie, voornamelijk R117H. Zeven patiënten waren bekend uit de pasgeborenen screening, twee via eerstegraads familie genetisch onderzoek en twee vanwege suggestieve CF symptomen. De patiënten werden gevolgd in de kliniek tussen de 1 tot 7 jaar, gemiddeld 5,2 jaar. Allen waren pancreassufficiënt. Er is een vergelijking gemaakt met een gematchte (voor leeftijd en geslacht) groep met DF508 homozygote patiënten.

10/11 patiënten in de milde mutatie groep hadden positieve bacterie sputumkweken, echter de frequentie was significant lager dan in de CF groep (respectievelijk 2,8/jaar versus 6,1/jaar, $p < 0,05$). Longfunctie (FEV₁) was gelijk in beide groepen, echter kon dit alleen gemeten worden in vier gematchte paren vanwege de leeftijd.

Roussey (2007) beschrijft in een *short report* dat 19/196 gediagnostiseerde patiënten met CF via pasgeboren screening in Groot-Brittannië werden beschreven als atypisch, met als meest voorkomende mutatie R117H ISV8-7T(50%). In een follow-up periode van gemiddeld 4,6 jaar (range 0,25 tot 19,8 jaar) in deze groep is voor alle patiënten de voedingsstatus normaal en iedereen pancreassufficiënt. Eén patiënt had respiratoire infecties en 7/19 hadden intermitterend respiratoire infecties (waarvan twee met *Pseudomonas aeruginosa*). Bij acht kinderen is de longfunctie gemeten, met een gemiddelde FVC van 99% en FEV₁ van 101%, echter één patiënt had een FEV₁ van 48%.

Thauvin (2009) heeft de ziekte penetrantie van R117H geëvalueerd in Frankrijk met als doel de klinische praktijk te verbeteren. Klinische gegevens werden verzameld voor 184 patiënten met een R117H+F508del gen-mutatie, waarvan 72 via NBS gediagnosticeerd.

In de hele groep had maar één kind klassiek CF met ernstige pulmonale klachten, kolonisatie, positieve zweetest, pancreasinsufficiëntie en afwijkende NPD, waardoor de penetrantie voor klassiek CF op kinderleeftijd voor de mutatie R117H/T7+F508del werd geschat op 0,03%. Twee volwassen patiënten hadden ernstige pulmonale symptomen met bronchiectasieën wat resulteerde in een geschatte penetrantie bij volwassenen op 0,06%.

Prognose CRMS/CFSPID

Naast de R117H studies zijn handmatig nog vier recente studies toegevoegd over de prognose van patiënten met een CFSPID of CFTR related metabolic syndrome (CRMS) bij pasgeborenen. Hier is echter niet systematisch naar gezocht met behulp van een zoekstrategie, echter deze literatuur is wel relevant voor het formuleren van de overwegingen en aanbevelingen voor deze module.

Groves (2015) onderzocht de lange termijn uitkomsten van kinderen die bij NBS een intermediate zweetest hadden, in een retrospectieve review in één Australisch ziekenhuis. In een periode van 15 jaar waren er 29 kinderen gevonden via NBS met een intermediate zweetest en één F508del CF mutatie, waarvan 14 (48%) later alsnog de diagnose CF kregen

(‘vertraagde CF’) op basis van een positieve ZT, pancreasinsufficiëntie of recidiverende exacerbaties met *Pseudomonas* of *Stafylococcus*. Deze groep werd gematcht (2:1) met 28 patiënten die meteen een positieve pasgeborenen screening hadden (zweettest ≥ 60 mmol/L en/of F508del heterozygoot of homozygoot).

In de vertraagde CF groep was er statistisch significant minder pancreas insufficiëntie (OR 0,06; 95% BI 0,01 tot 0,44), minder incidentie van isolatie en kolonisatie van non-mucoid *P. aeruginosa* (OR 0,04; 95% BI 0,01 tot 0,38), milde obstructieve longziekte na 10 jaar (FEV₁/FVC ratio) met een gemiddeld verschil van MD 5,93, 95% BI 0,39 tot 11,46, betere korte termijn (twee jaar) gewicht, lengte en BMI z-scores, een betere totale ernst van de ziekte (Shwachman score) na 10 jaar, met een gemiddeld verschil van MD 4,72, 95% BI 0,9-8,53.

Voor FEV₁%, FVC% en FEF₂₅₋₇₅% na vijf en tien jaar en FEV₁/FVC ratio na vijf jaar, *S. aureus* (in beide groepen > 80% isolatie) en mucoid *P. aeruginosa*, gewicht, lengte en BMI z-scores na vijf en tien jaar, klinische bezoeken, intraveneuze antibiotica kuren, totale ziekenhuis opnamedagen na twee, vijf of tien jaar, en de totale ernst van de ziekte (Shwachman score) na 2 en 5 jaar, gaven allen geen statistisch significant verschillen tussen de CF en de vertraagde CF groep.

Ren (2015) analyseerde data van de Amerikaanse CF registratie van 2010 tot 2012. Er werd een vergelijking gemaakt tussen 1540 kinderen met CF en kinderen met 309 kinderen met CRMS voor een altijd korte termijn uitkomsten. Kinderen met CRMS hadden gemiddeld normale antropometrische waarden, rond het 50^e percentiel, significant beter dan in de CF groep. 11% (95% BI 7 tot 15) van de kinderen met CRMS had ten minste één positieve *P. aeruginosa* respiratoire kweek in het eerste jaar, vergeleken met 21% (95% BI 19 tot 23). Er waren significant minder positieve kweken voor *S. aureus* en *H. influenza* in de CRMS groep vergeleken met de CF groep, en minder *S. aureus*, echter niet significant. Er zijn ook data over behandelingen met pancreasenzymen, inhalatie antibiotica, dornase alfa, bronchodilatoren en aanvullende orale voeding, dit was ook significant minder in de CRMS groep vergeleken met CF groep, echter dit zijn allemaal korte termijn data.

41% van de kinderen met CRMS stond in de registratiedata met een klinische diagnose CF. De auteurs geven aan dat dit kan duiden op misclassificatie of dat bepaalde klinische karakteristieken niet juist zijn verzameld.

Ooi (2015) onderzocht in een prospectieve cohort studie in acht CF centra in Canada en Italië 82 patiënten met CFSPID en 80 patiënten met CF na de pasgeborenen screening met een follow-up periode van drie jaar. De ratio's van CF tot CFSPID en deelname aan de studie verschilden tussen de centra.

9/82 (11%) met CFSPID werd gediagnosticeerd met CF op basis van de zweettest en/of genotypen. Al deze patiënten hadden initieel een intermediate zweettest en twee CFTR mutaties (waarvan niet meer dan één CF-causing). De abnormale zweettest waardes in deze groep werd gemiddeld gevonden bij een leeftijd van 21 (sd 14) maanden.

Er waren significant meer positieve kweken van *P. aeruginosa* (31% versus 12%) en *S. aureus* (71% versus 40%) in de CFSPID groep vergeleken met de CF groep, maar niet voor *H. influenzae* en *S. maltophilia*. In de CFSPID groep die later de CF diagnose kreeg (CFSPID→CF) lijken er meer positieve kweken voor *P. aeruginosa* (33% versus 10%; $P = 0,07$) en *S.*

maltophilia (22% versus 3%; $P = 0,05$), vergeleken met de CFSPID groep die geen CF kreeg (CFSPID→CFSPID), dit verschil was echter niet significant.

De zelf gerapporteerde klinische symptomen (door ouders) benauwdheid, hoesten, obstipatie en buikpijn werden minder gerapporteerd in de CF groep, dan de CFSPID groep, er was geen verschil voor reflux klachten tussen de groepen. Er was ook geen verschil tussen de CFSPID→CF groep en de CFSPID→CFSPID groep in zelf gerapporteerde klinische symptomen. De chloorconcentraties in het zweet stegen significant in de tijd voor zowel de CF en CFSPID groep. Geen van de kinderen in de CFSPID groep kreeg pancreasinsufficiëntie binnen 36 maanden, vergeleken met 18 van de 73 (24,7%) in de CF groep.

Seriële serum trypsinogeen waarden waren significant lager in de CFSPID groep vergeleken met de CF groep, en serum trypsinogeen daalde significant over de tijd in beide groepen. Echter, seriële serum trypsinogeen levels waren significant hoger in de CFSPID→CF groep vergeleken met de CFSPID→CFSPID groep.

Terlizzi (2019) onderzocht in een retrospectieve studie met data van 2011 en 2016 de prevalentie van CFSPID en de klinische uitkomsten van deze groep in een evaluatie van twee verschillende methodes voor pasgeborenen screening in Italië

In totaal werden 32 patiënten met CF en 50 patiënten met CFSPID geïnccludeerd. Van de CFSPID patiënten werd 40% enkel via het IRT-DNA-SC algoritme gevonden en 32% enkel via *IRT-meconiumlactase-IRT2-SC* en 28% met beide algoritmes (SC = Sweat Chloride).

Alle CFSPID patiënten kregen bij baseline twee zweettesten en na zes maanden, dit werd herhaald elke zes maanden totdat er tenminste twee negatieve of pathologische waarden waren of tot 31 december 2017 (mediane follow-up van 199 dagen (range 21 tot 2190 dagen). Op 31 december 2017 had 10% de diagnose CF, 34% gezond en 30% gezonde drager, 26% was asymptomatisch met een aanhoudende intermediate zweettest, zij werden als CFSPID vervolgd.

Alle patiënten met CFSPID waren pancreassufficiënt na één jaar, vergeleken met 8/32 met CF ($p < 0,001$).

Follow-up

Om de vraag over follow-up te beantwoorden is geen systematische literatuur zoekactie uitgevoerd en literatuursamenvatting gemaakt. De werkgroep gaat hier zoveel mogelijk uit van de CFF/ECFS consensus guideline. De literatuursamenvatting over prognose is ook behulpzaam bij het bepalen van de follow-up van deze groep patiënten.

Conclusies

Niet van toepassing.

Overwegingen

Diagnostiek

Een bijvangst van de hieprikscreening is dat er kinderen zijn waarbij de diagnose CF niet helemaal duidelijk is. Hierbij zijn meerdere groepen te onderscheiden: zie Figuur 1.1.

Sinds 2015 is de term CFSPID hiervoor geïntroduceerd door de ECFS. In de VS spreekt men van CRMS (CFTR related metabolic syndrome). In 2019 is de definitie aangescherpt en

geharmoniseerd en is de term CRMS/CFSPID aangenomen in een consensus Delphi meeting met ECFS en CFF (Southern, 2019).

Er is sprake van CFSPID indien er een positieve hieprikscreening voor CF is **EN**

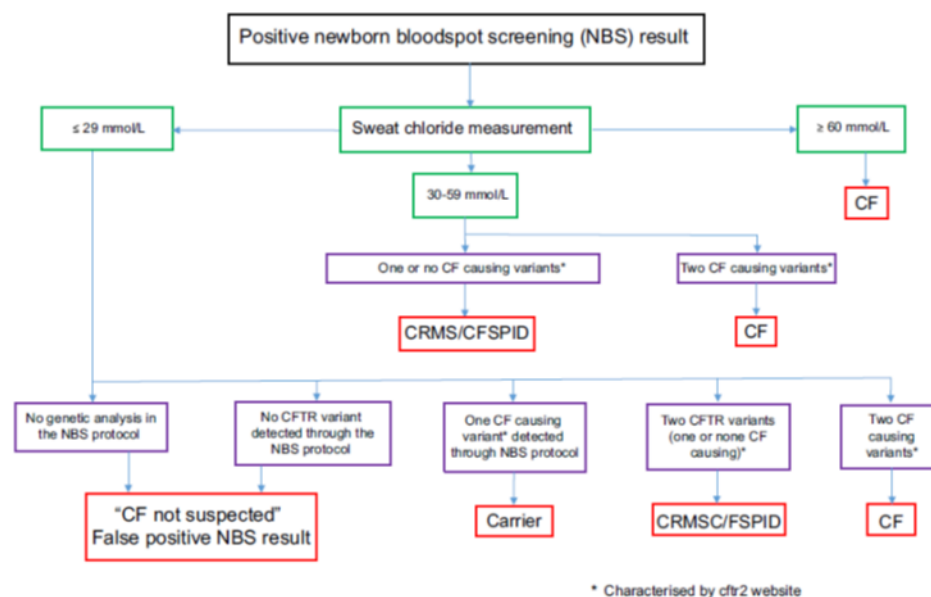
- Groep 1: Een normale zweettest (Cl < 30 mmol/L) en twee CFTR mutaties, waarvan tenminste één met onduidelijke klinische consequentie.

OF

- Groep 2: Intermediate zweettest (Cl 30 tot 59 mmol/L) en één of geen CF veroorzakende mutatie (*hierbij kan ook één CF veroorzakende mutatie en één mutatie met onduidelijke klinische consequentie zijn*).

NB zweettest: De gouden standaard voor een zweettest is de bepaling van chloride concentratie in het zweet. Het zweet kan verkregen worden door middel van de macroduct of de Gibson and Cooke-methode. Laboratoria die de zweettest uitvoeren, dienen te voldoen aan internationale criteria zoals gedefinieerd in de ECFS best practice guidelines uit 2018 (Castellani, 2018). De zweettest door middel van geleiding kan slechts als voorscreening gebruikt worden, maar kan in geen geval gebruikt worden om de diagnose te bevestigen. Zeker bij de inconclusieve diagnose zal de geleidingstest tekort schieten. Bij kinderen onder de 6 maanden moet altijd chloride in het zweet gemeten worden; ook al is de geleiding normaal.

Figuur 1.1 Een algoritme voor de diagnose van kinderen na een positief resultaat van de hieprikscreening



CF=Cystic Fibrosis; CFTR=CF transmembrane conductance regulator (gene); CRMS, CFTR-related metabolic syndrome; CFSPID, CF screening positive, inconclusive diagnosis; CRMS/CFSPID=harmonised definition
Bron: Southern, 2019

Kinderen met een intermediate zweettest en twee CF mutaties, waarvan één CF veroorzakend en waarvan één met onduidelijke klinische consequentie zoals R117H worden in de nieuwe definitie van 2019 ook gezien als CRMS/CFSPID.

Patiënten die niet via de hieprikscreening zijn gevonden maar wel voldoen aan de criteria voor CRMS/CFSPID vallen ook onder deze definitie. Zij presenteren zich meestal met mildere symptomen. Indien dan maar één orgaan aangedaan is zoals CBAVD, pancreatitis of bronchiectasiën, spreken we van CFTR-related disease (Bombieri JCF 2011).

Internationaal is veel discussie rondom de kinderen met CFSPID over de intensiteit van de follow-up, welke mutaties wel of niet geïnccludeerd moeten worden in de hieprikscreening, en welke mutaties meer at risk zijn voor het ontwikkelen van bronchiëctasieën. Het algemene idee is dat de hieprikscreening niet opgezet is om zogenaamde “milde” CF op te sporen. In 2016 is daarom de R117H-7T uit het DNA-screeningspaneel verwijderd in Nederland. Echter, omdat ook dragers, gevonden via de hieprikscreening worden verwezen naar een CF centrum, kunnen bij deze groep de kinderen met één R117H nog steeds opgepikt worden uit de screening, als er alsnog een DNA-test wordt verricht bij een afwijkende zweettest.

ICM kan mogelijk een bijdrage leveren aan het beter classificeren in geval van een onzekere diagnose (CRMS/CFSPID). Een afwijkende ICM lijkt voorspellend voor het ontwikkelen van CF symptomen. De zekerheid van de literatuurconclusies hierover is zeer laag door de lage aantallen patiënten, daarom wordt hier een zwakke aanbeveling gedaan.

In de CFF consensus guideline voor diagnostiek (Farrell, 2017) is de aanbeveling opgenomen over CRMS/CFSPID dat wanneer functionele CF testen nodig zijn (zoals ICM en NPD), dit uitgevoerd moet worden in een gevalideerd referentie centrum met getrainde staf.

In de CFF consensus guideline voor diagnostiek (Farrell, 2017) is ook de aanbeveling opgenomen dat het uiteindelijke besluit om kinderen met CRMS/CFSPID te diagnosticeren met CF, een geïntegreerde beslissing is die de functionele beoordeling van CFTR (zweettest en indien mogelijk ICM en NPD) omvat, CFTR genetische analyse en een klinische beoordeling door het CF-team.

De nasal potential difference (NPD) is een methode die de CFTR functie in het neusslijmvlies meet. Echter, omdat de NPD niet uitvoerbaar is onder de 6 jaar en er op dit moment geen mogelijkheid meer is om dat te doen binnen Nederland wordt deze methode hier buiten beschouwing gelaten. De NPD kan op latere leeftijd wel als additionele test dienen voor het bepalen van de CFTR functie. Eventueel kan dit nog in België gedaan worden.

Follow-up

Het precieze percentage van kinderen met een CRMS/CFSPID dat later CF ontwikkelt of CF gerelateerde klachten krijgt, is nog onbekend in Nederland, echter in andere landen lijkt er een substantieel percentage uiteindelijk een CF diagnose te krijgen. Dit percentage is ook afhankelijk van de uitgebreidheid van screeningsmethodes, kwaliteit van registratie/definitie en geografische variatie in mutaties. Hier is nog meer onderzoek voor nodig, bijvoorbeeld uit de registratiedata. De kans op ontwikkeling van CRMS/CFSPID naar CF is waarschijnlijk groter indien de zweettest tussen 30 en 59 mmol/l is, en/of de ICM afwijkend is. Dit geeft aan dat het regelmatig vervolgen van deze patiënten in CF centra belangrijk is om de minderheid te identificeren die mogelijk klinische symptomen gaat ontwikkelen.

In een consensus guideline voor diagnostiek (Farrell, 2017) bij CF van de CFF, en de ECFS Delphi consensus over CRMS/CFSPID (Munck, 2015) zijn meerdere aanbevelingen opgenomen over follow-up bij kinderen met CRMS/CFSPID :

- ten minste één keer herhalen van de zweettest bij een CF-centrum;
- klinische evaluatie door CF zorgverleners;
- genetische counseling dient te worden aangeboden aan de familie van de index-patiënt.

Daarnaast wordt in verschillende artikelen ook benadrukt dat een onzekere diagnose ook veel stress bij de ouders oplevert. Het bespreekbaar maken van de zorgen en psychologische begeleiding hierbij is daarom erg belangrijk.

Tot slot, benoemd de CFF consensus richtlijn ook dat verder onderzoek belangrijk is om de prognose van deze groep beter te begrijpen en best-practices voor frequentie en duur van follow-up verzameld dienen te worden. Om dit type onderzoek op te zetten is opname van dit type patiënten in een apart deel van de CF databases essentieel.

Follow-up bij CRMS/CFSPID volgens ANS-CF protocol

- Vervolg patiënten met CRMS/CFSPID in een CF-centrum.
- Vervolg kinderen vanaf twee maanden met een klinische beoordeling, de frequentie van deze follow-up is individueel bepaald op grond van klachten en presentatie.

*Groep 1 en 2**

- Controle in CF-centrum door kinderlongarts, op indicatie door overige CF-team leden. Voorkom kruisinfectie.
- Jaarlijks raadpleging CFTR2-website ten behoeve van nieuwe inzichten met betrekking tot betekenis/relevantie mutaties.
- Instructie familie + huisarts ten aanzien van wanneer contact op te nemen. (> 2 weken luchtwegklachten, dunne ontlasting en/of matige groei).
- Aanbieden consult klinische genetica en indien gewenst (psychologische) counseling.
- 2e zweettest op leeftijd van 6 tot 12 maanden (overweeg 3e zweettest op leeftijd van 2 jaar).
- Jaarlijks onderzoek: lengtegroei, gewichtstoename, luchtwegklachten (laboratoriumdiagnostiek / beeldvorming uitsluitend op indicatie).
- Bespreek met familie: geen definitieve diagnose CF, jaarlijks herevaluatie.
- Registreer deze patiënten in Neorah en NCFS database als CFSPID

*Aanvullend beleid groep 1**

- Controle op de leeftijd van 6 tot 12 maanden, waarna 1x/jaar.

*Aanvullend beleid groep 2**

- Aanvullende diagnostiek conform algoritme bij inconclusieve diagnose (onder andere ICM, CFTR functiemeting in organoids).
- Bij hoesten laagdrempeliger kweek + oraal antibiotica.
- Routinematig sputumkweek bij elk poliklinisch bezoek en op klinische indicatie.
- Jaarlijks vaccinatie influenza.
- Bespreken zweettestuitslag en effect van zweetverlies op zoutbalans (zoutsuppletie)
- Controle a 3 maanden in eerste levensjaar, waarna tenminste 1x/jaar of vaker indien nodig.

** Groep 1: Een normale zweettest (CI < 30 mmol/L) en twee CFTR mutaties, waarvan tenminste één met onduidelijke klinische consequentie*

**Groep 2: Intermediate zweettest (CI 30 tot 59 mmol/L) en één of geen CFTR mutatie (hierbij kan ook één CF veroorzakende mutatie en één mutatie met onduidelijke klinische consequentie zijn).*

Aanbevelingen

Definitie

Er is sprake van CRMS/CFSPID indien er een positieve hieprikscreening is EN

- Groep 1: Een normale zweetttest (CI < 30 mmol/L) en twee CFTR-mutaties, waarvan tenminste één met onduidelijke klinische consequentie

OF

- Groep 2: Intermediate zweetttest (CI 30 tot 59 mmol/L) en één of geen CF-veroorzakende mutatie.

Er is sprake van een CFTR-related disorder (CFTR-RD) bij kinderen die niet via hieprikscreening zich presenteren of volwassen patiënten indien er klinische sprake is van CBAVD, pancreatitis of bronchiectasieën EN

- Groep 1: Een normale zweetttest (CI < 30 mmol/L) en twee CFTR-mutaties, waarvan tenminste één met onduidelijke klinische consequentie

OF

- Groep 2: Intermediate zweetttest (CI 30 tot 59 mmol/L) en één of geen CF veroorzakende mutatie.

Volg de volgende aanvullende diagnose stappen bij CRMS/CFSPID of CFTR-RD (follow-up volgens ANS-CF-protocol (zie overwegingen)

- Voer EGA/MLPA analyse uit bij een inconclusieve CF-diagnose met één CFTR-mutatie.

- Overweeg de uitvoer van ICM of CFTR-functiemeting in organoids.

- Het uiteindelijke besluit om kinderen met CRMS/CFSPID te herdiagnosticeren met CF is een geïntegreerde beslissing die meerdere componenten bevat:
 - functionele beoordeling van CFTR (zweetttest en mogelijk ICM of CFTR-functiemeting in organoids);
 - CFTR genetische analyse (inclusief EGA/MLPA);
 - klinische beoordeling door CF-team.

Literatuur

- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178.
- Cohen-Cymberknoh M, Yaakov Y, Shoseyov D, Shteyer E, Schachar E, Rivlin J, Bentur L, Picard E, Aviram M, Israeli E, Kerem E, Wilschanski M. Evaluation of the intestinal current measurement method as a diagnostic test for cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2013 Mar;48(3):229-35. doi: 10.1002/ppul.22586.
- Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, Stolpe C, Zapf A, Tümmler B, Gallati S, Ballmann M. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. Thorax. 2010 Jul;65(7):594-9. doi: 10.1136/thx.2009.125088.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: J Pediatr. 2017 May;184:243.

- Lording A, McGaw J, Dalton A, Beal G, Everard M, Taylor CJ. Pulmonary infection in mild variant cystic fibrosis: implications for care. *J Cyst Fibros*. 2006 May;5(2):101-4. Epub 2006 Jan 19.
- Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2015 Nov;14(6):706-13.
- Murphy J, Salinas D, McColley SA, Ren CL, Farrell PM. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros*. 2019 Apr 24. pii: S1569-1993(19)30070-0. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.010.
- Ooi CY, Castellani C, Keenan K, Avolio J, Volpi S, Boland M, Kovesi T, Bjornson C, Chilvers MA, Morgan L, van Wylick R, Kent S, Price A, Solomon M, Tam K, Taylor L, Malitt KA, Ratjen F, Durie PR, Gonska T. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):e1377-85. doi: 10.1542/peds.2014-2081.
- Ren CL, Fink AK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, Rosenfeld M, Marshall BC. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):e1386-92. doi: 10.1542/peds.2014-3698.
- RIVM. Toelichting op het screeningsprotocol Cystic Fibrosis, juni 2013
https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/005592%20Screeningsprotocol_CF_Web.pdf.
- Scotet V, Audrézet MP, Roussey M, Rault G, Dirou-Prigent A, Journeel H, Moisan-Petit V, Roussey M, Le Bihannic A, Scotet V, Audrezet MP, Blayau M, Dagorne M, David V, Deneuville E, Giniès JL, Laurans M, Moisan-Petit V, Rault G, Vigneron P, Férec C. Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *J Inher Metab Dis*. 2007 Aug;30(4):613. Epub 2007 Jul 12.
- Storni V, Férec C. Immunoreactive trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):e1523-9. Epub 2006 Oct 2.
- Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, Davies JC, Winters V, Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E, Audrézet MP, Férec C, Lalau G, Georges MD, Claustres M, Bienvenu T, Gérard B, Boisseau P, Cabet-Bey F, Feldmann D, Clavel C, Bieth E, Iron A, Simon-Bouy B, Costa C, Medina R, Leclerc J, Hubert D, Nové-Josserand R, Sermet-Gaudelus I, Rault G, Flori J, Leroy S, Wizla N, Bellon G, Haloun A, Perez-Martin S, d'Acremont G, Corvol H, Clément A, Houssin E, Binquet C, Bonithon-Kopp C, Alberti-Boulmé C, Morris MA, Faivre L, Goossens M, Roussey M; Collaborating Working Group on R117H, Girodon E. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet*. 2009 Nov;46(11):752-8. doi: 10.1136/jmg.2009.067215. Groves T, Robinson P, Wiley V, Fitzgerald DA. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. *J Pediatr*. 2015 Jun;166(6):1469-74.e1-3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.01.052.
- Terlizzi V, Mergni G, Buzzetti R, Centrone C, Zavataro L, Braggion C. Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): Experience in Tuscany, Italy. *J Cyst Fibros*. 2019 Jul;18(4):484-490. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.002.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Inconclusieve CF diagnose	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT	-

Module 2 Eradicatiebehandeling van een eerste positieve kweek met *P. aeruginosa*

Uitgangsvraag

Wat is het beste eradicateschema voor *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met CF (kinderen en volwassenen) als er voor het eerst een *P. aeruginosa* wordt gekweekt?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvraag

- Stel dat de pseudomonas gekweekt wordt binnen drie of zes maanden na het uitvoeren van een eradicationbehandeling, dient er dan een agressievere eradicateschema te worden toegepast of hetzelfde schema?

Inleiding

Een positieve sputumkweek met *P. aeruginosa* bij een patiënt met CF wordt geassocieerd met een vermindering van longfunctie, toename van exacerbaties en een slechtere algemene prognose. Om deze reden wordt een eerste positieve kweek met *P. aeruginosa* agressief behandeld en wordt geprobeerd de pseudomonas te eradiceren. Het is niet helemaal duidelijk welk eradicateschema hier het beste voor gebruikt kan worden. De Nederlandse richtlijn diagnostiek en behandeling Cystic fibrosis uit 2007 geeft als aanbeveling om bij een eerste positieve kweek met *P. aeruginosa* te vernevelen met tobramycine 2dd 300 mg gedurende een maand of om te eradiceren met een behandeling bestaande uit oraal ciprofloxacine 2dd 17,5 mg/kg gedurende drie weken en inhalatie met colistine 2 dd 1 á 2 miljoen IE gedurende drie maanden. De evidence waarop dit advies gebaseerd was, was echter zeer matig.

Daarnaast is het onduidelijk of dezelfde eradicateschema's voor kinderen en volwassenen gebruikt kunnen worden, of dat het verschillende schema's dienen te zijn.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de beste eradicationbehandeling voor *P. aeruginosa* bij patiënten met CF (opgesplitst naar kinderen en volwassenen) als er voor het eerst een pseudomonas wordt gekweekt?

- P (Patiënten):** CF patiënten met een eerste kweek *P.aeruginosa*, volwassenen en kinderen;
- I (Interventie):** eradicationbehandeling: 1) 4 weken tobramycine inhalatie; 2) 4 weken tobramycine inhalatie + ciprofloxacine oraal; 3) ciprofloxacine oraal plus colistine inhalatie;
- C (Comparison):** andere eradicationbehandeling (zie hierboven), placebo of geen behandeling;
- O (Outcomes):** Tijd tot eerstvolgende positieve sputumkweek met *P. aeruginosa*, longfunctie (FEV1), exacerbatie frequentie.

Er werd geen systematische search verricht naar de behandeling van een tweede- *P. aeruginosa* positieve kweek binnen 3 tot 6 maanden na de behandeling van een eerste *P. aeruginosa* positieve kweek. De reden hiervoor was dat hier, naar opinie van de werkgroep, geen informatie over beschikbaar was in de wetenschappelijke literatuur, en dat deze vraag het beste beantwoord kon worden middels consensus van de werkgroep.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte eradicatie succes na 6 maanden een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en longfunctie en tijd tot de eerstvolgende positieve sputumkweek, en exacerbatie frequentie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

Als uitgangspunt is de Cochrane review van Langton Hewer, 2017 genomen, die een systematische search had verricht tot oktober 2016. In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)) is op 18 september 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies, die de behandeling van *P. aeruginosa* bij patiënten met CF beschreven en die vanaf oktober 2016 zijn gepubliceerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 48 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review of origineel onderzoek (RCT's of observationeel onderzoek);
- waarin de antibiotische behandeling van een eerste positieve kweek met *P. aeruginosa* werd bestudeerd bij patiënten met CF;
- waarbij de patiënten of volwassenen of kinderen met CF waren;
- waarbij de behandeling uit één van de volgende opties bestond:
 1. 4 weken tobramycine inhalatie;
 2. 4 weken tobramycine inhalatie + orale ciprofloxacin kuur;
 3. orale ciprofloxacin kuur plus colistine inhalatie.
- waarbij de controlegroep een placebo/ geen behandeling was, of één van de andere behandelopties;
- waarbij minstens één van de volgende uitkomstmaten werd gerapporteerd: tijd tot een tweede kweek met *P. aeruginosa*, longfunctie, en exacerbatie frequentie;
- waarbij de follow-up minstens drie maanden was.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie nul studies voorgeselecteerd uit de 48 studies die na Langton Hewer (2017) gepubliceerd zijn. Alleen de systematische review van Langton Hewer (2017) werd in eerste instantie definitief geïncludeerd in de literatuuranalyse. Door middel van cross-referencing uit Langton-Hewer (2017) is in tweede instantie nog één observationele studie opgenomen in de literatuuranalyse.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (één systematische review dat zeven relevante RCT's omschreef, en één observationele studie). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Als uitgangspunt werd de systematische review van Langton Hewer (2016) genomen. Deze systematische review werden 7 RCT's geïncludeerd (Gibson, 2003; Proesmans, 2013; Ratjen, 2010; Tacetti, 2012; Treggiari, 2011; Valerius, 1991; Wiesemann, 1998) met 744 patiënten in totaal (21 tot 306 patiënten per studie). Alle studies bevatten, kinderen, en twee studies (Ratjen, 2010; Tacetti, 2012) includeerden daarnaast ook volwassenen. De follow-up tijd van de studies varieerde van 28 dagen tot 27 maanden. De volgende vergelijkingen werden gemaakt:

- Tobramycine versus placebo (Gibson, 2003; Wiesemann, 1998).
- Gibson (2013) gebruikte hierbij een dosering van 300mg tobramycine 2 maal daags, en Wiesemann (1998) een dosering van 80 mg 2 maal daags.
- Ciprofloxacin oraal en colistine inhalatie versus geen behandeling (Valerius, 1991).
- Ciprofloxacin oraal en colistine inhalatie versus tobramycine inhalatie (Proesmans, 2013).
- Tobramycine verneveling 28 dagen versus tobramycine verneveling 56 dagen (Ratjen, 2010).
- Ciprofloxacin oraal/ colistine inhalatie versus ciprofloxacin oraal/ tobramycine inhalatie (Tacetti, 2012).
- Tobramycine inhalatie cycli versus kweek-gebaseerde tobramycine inhalatie (Treggiari, 2011).
- Tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus ciprofloxacin versus tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus placebo (Treggiari, 2011).

Uit de systematische review werden de studies gehaald die aan de PICO voldeden. Om deze reden worden de resultaten van de vergelijkingen tobramycine verneveling 28 dagen versus tobramycine verneveling 56 dagen (Ratjen, 2010) en tobramycine inhalatie cycli versus kweek-gebaseerde tobramycine inhalatie (Treggiari, 2011) niet besproken in de onderstaande literatuursamenvatting. De vergelijking tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus ciprofloxacin versus tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus placebo (Treggiari, 2011) viel wel binnen de PICO en werd wel besproken in de literatuursamenvatting.

Daarnaast werd de studie van Wiesemann (1998) niet meegenomen in de literatuursamenvatting, omdat de tobramycine dosering (80mg 2 maal daags) niet overeenkwam met het gebruik in de Nederlandse klinische praktijk, en het aantal deelnemers in beide groepen kleiner was dan 10. De studie van Gibson (2013) werd ook niet meegenomen in de literatuursamenvatting, omdat het een follow-up tijd had van slechts twee maanden, en het aantal deelnemers in de behandelgroep kleiner was dan 10.

Uiteindelijk werden de resultaten van de volgende studies uit Langton Hewer (2017) wel beschreven in de literatuursamenvatting: Valerius (1991), Treggiari (2011), Tacetti (2012), Proesmans (2013).

Daarnaast werd de retrospectieve observationele studie van Frederiksen (1997) opgenomen in de literatuursamenvatting. In deze studie werd een behandeling met ciprofloxacin oraal en colistine inhalatie (n=48) vergeleken met geen behandeling (n=43, historische controles).

Resultaten

Ciprofloxacin oraal en colistine inhalatie versus geen behandeling

Valerius (1991) beschreef bij 26 kinderen (2 tot 9 jaar) dat de proportie patiënten die gekoloniseerd was met *P. aeruginosa* en was behandeld na 3, 6 en 12 maanden niet significant verschilde van de proportie gekoloniseerde mensen in de groep die niet was behandeld. De dosering van ciprofloxacin was 250 tot 750mg 2dd, en die van colistine was 1 miljoen IE (niet beschreven hoe vaak per dag). In de groep die was behandeld was 1/14 patiënten na drie maanden gekoloniseerd, 1/14 na zes maanden, 2/14 na 12 maanden en 2/14 na 24 maanden. In de groep die niet was behandeld was 0/12 patiënten na drie maanden gekoloniseerd, 1/12 na 6 maanden, 6/12 na 12 maanden en 7/12 na 24 maanden. Na 24 maanden was de proportie gekoloniseerde patiënten significant hoger in de niet behandelde groep. Het risico op kolonisatie was 75% (95% CI 4% tot 96%) lager in de

behandelde groep: relatief risico (RR): 0,24 (95% CI: 0,06 tot 0,96), P=0,04. Longfunctie en exacerbatie frequentie werden niet gerapporteerd.

Ook Frederiksen (1997) beschreef dat na 44 maanden 16% van de 43 behandelde patiënten versus 78% van de 48 niet behandelde patiënten een chronische *P. aeruginosa* positieve kweek had. Daarnaast was de FEV₁ verandering hoger in de behandelde groep, zowel na 1 jaar (behandeling: 5% (95% CI: -20; 21%) versus controle: -5% (95% CI: -30%; 15%), p<0.01) als na 2 jaar (behandeling: 3% (95% CI: -19; 24%) versus controle: -6% (95% CI: -25%; 20%) p < 0.05)

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat proportie van patiënten gekoloniseerd met *P. aeruginosa* is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Voor alle uitkomstmaten in de studie van Frederiksen (1997) start de bewijskracht als laag (observationale studie), en wordt met nog één niveau verlaagd wegens risk of bias (historische controles) en imprecisie tot zeer laag.

Ciprofloxacin oraal en colistine inhalatie versus tobramycine inhalatie

Proesmans (2013) beschreef bij 58 kinderen (5 tot 13 jaar) dat er geen verschil was in aantal patiënten met een positieve *P. aeruginosa* kweek tussen de ciprofloxacin (10 mg/kg 3dd) plus colistine inhalatie (2 miljoen IE 2dd) groep versus de tobramycine inhalatie (300mg 2dd) groep na 6 maanden (cipro: 10/29, tobra: 16/29, RR: 0,63, 95% CI: 0,34 tot 1,14, p=0,12) en na 24 maanden (cipro: 9/23, tobra: 11/24, RR: 0,85, 95% CI: 0,44 tot 1,67, p=0,64). Daarnaast beschrijft Proesmans (2012) dat er geen verschil is in de hoeveelheid voorgeschreven antibiotica tussen de behandelarmen, maar de aantallen worden niet weergegeven.

Er wordt geen vergelijking gemaakt tussen de groepen in longfunctie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat positieve *P. aeruginosa* kweek is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: patiënten werden indien nodig gewisseld van behandeling) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Ciprofloxacin oraal/colistine inhalatie versus ciprofloxacin oraal/tobramycine inhalatie

Taccetti (2012) beschreef in 223 patiënten (zowel kinderen als volwassenen, leeftijd 1 tot 35 jaar, mediaan 7.5 jaar) dat er geen verschil was in aantal patiënten met een positieve *P. aeruginosa* kweek tussen de ciprofloxacin (15mg/kg 2dd) plus colistine (2 miljoen IE 2dd) groep versus de ciprofloxacin (15mg/kg 2dd) plus tobramycine (300mg 2dd) groep na 6 maanden (colistine: 39/105, tobra: 41/118, RR: 1,10; 95% CI: 0,78– 1,56, p=0,59) en aan het einde van de follow-up dat mediaan 16 maanden was (colistine: 36/97, tobra: 34/108, RR: 1,18; 95% CI: 0,81 tot 1,72, p=0,85).

Daarnaast beschreef Taccetti (2012) dat er na 54 dagen geen verschil was in verandering van longfunctie tussen de twee behandelgroepen: gemiddeld 2,2 ± 8,5% in de cipro+colistine groep versus gemiddeld 4,6 ± 11,5% in de cipro+tobramycine groep, gemiddeld verschil - 2,40; 95% CI: -5,89 tot 1,09.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat *P. aeruginosa* in de respiratoire kweek is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: patiënten werden uit de studie gehaald bij een exacerbatie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: patiënten werden uit de studie gehaald bij een exacerbatie) en imprecisie (studie is niet gepowered voor deze uitkomstmaten).

Tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus ciprofloxacin versus tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus placebo

Treggiari (2011) beschreef in 306 kinderen (1 tot 12 jaar) dat binnen 18 maanden er geen verschil was in de hoeveelheid patiënten met positieve *P. aeruginosa* kweken tussen de beide behandelgroepen: 49/146 patiënten in de ciprofloxacin groep en 55/152 patiënten in de placebo groep, RR: 0,93; 95% CI: 0,68 tot 1,27; p=0,47. De dosering van de bedien middelen werden niet genoemd.

Daarnaast was er geen verschil in longfunctie tussen de twee behandelgroepen: gemiddeld $1,2 \pm 13,6\%$ in de ciprofloxacin groep versus gemiddeld $-1,9 \pm 12,9\%$ in de placebo groep, gemiddeld verschil 3,02; 95% CI: -1,33 tot 7,37.

Tevens werd er geen verschil gevonden in het risico op een ernstige pulmonaire exacerbatie (Hazard Ratio (HR): 1,45, 95% CI: 0,61 tot 3,34) of een pulmonaire exacerbatie überhaupt (HR: 1,29; 95% CI: 0,85 tot 1,96) tussen de groep die ciprofloxacin kreeg en de groep die placebo kreeg.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten *P. aeruginosa* in de respiratoire kweek, is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten longfunctie, tijd tot exacerbatie en tijd tot ernstige exacerbatie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (studie is niet gepowered voor deze uitkomstmaten).

Conclusies

Laag GRADE	Mogelijk hebben patiënten met CF en een eerste positieve kweek met <i>P. aeruginosa</i> die behandeld zijn met ciprofloxacin oraal en colistine inhalatie een lager risico op kolonisatie met <i>P. aeruginosa</i> na 24 maanden dan patiënten die geen behandeling voor de eerste positieve kweek met <i>P. aeruginosa</i> hebben gehad. <i>Bronnen: (Frederiksen, 1997, Langton Hewer, 2016; Valerius, 1991)</i>
Zeer laag GRADE	Mogelijk hebben patiënten met CF en een eerste positieve kweek met <i>P. aeruginosa</i> die behandeld zijn met ciprofloxacin oraal en colistine inhalatie een betere longfunctie (FEV ₁) na 1 en 2 jaar dan patiënten die geen behandeling voor de eerste positieve kweek met <i>P. aeruginosa</i> hebben gehad. <i>Bronnen: (Frederiksen, 1997)</i>

Laag GRADE	Mogelijk geeft de behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> positieve kweek bij patiënten met CF met orale ciprofloxacin en colistine inhalatie niet een lager risico op <i>P. aeruginosa</i> in een respiratoire kweek na 6 en 24 maanden vergeleken met een behandeling met tobramycine inhalatie. <i>Bronnen: (Langton Hewer, 2016; Proesmans, 2013)</i>
-------------------	---

Redelijk GRADE	Waarschijnlijk geeft de behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> positieve kweek bij patiënten met CF met orale ciprofloxacin en colistine inhalatie niet een lager risico op <i>P. aeruginosa</i> in een respiratoire kweek na 6 en 16 maanden vergeleken met een behandeling met oraal ciprofloxacin en tobramycine inhalatie.
Laag GRADE	Waarschijnlijk geeft de behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> positieve kweek bij patiënten met CF met orale ciprofloxacin en colistine vernevelingen niet een betere longfunctie na circa 54 dagen vergeleken met een behandeling met oraal ciprofloxacin en tobramycine inhalatie. <i>Bronnen: (Langton Hewer, 2016; Tacetti, 2012)</i>

Redelijk GRADE	Waarschijnlijk geeft de behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> positieve kweek bij patiënten met CF met tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus ciprofloxacin niet een lager risico op <i>P. aeruginosa</i> in een respiratoire kweek na 18 maanden vergeleken met een behandeling met tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus placebo.
Laag GRADE	Mogelijk geeft de behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> positieve kweek bij patiënten met CF met tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus ciprofloxacin niet een betere longfunctie na circa 54 dagen vergeleken met een behandeling met tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus placebo.
Laag GRADE	Mogelijk geeft de behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> kweek bij patiënten met CF met tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus ciprofloxacin niet een lager risico op een exacerbatie, of op een ernstige exacerbatie vergeleken met een behandeling met tobramycine inhalatie gebaseerd op kweek plus placebo. <i>Bronnen: (Langton Hewer, 2016; Treggiari 2011_2)</i>

Overwegingen

Chronische infectie met *P. aeruginosa* is geassocieerd met longfunctiedaling, toename in exacerbaties en een slechtere prognose (Emerson, 2002). Om een chronische infectie met *P. aeruginosa* te voorkomen zou daarom overwogen moeten worden om bij een eerste positieve kweek met *P. aeruginosa* een poging te ondernemen om *P. aeruginosa* te eradiceren. Verschillende eradicatieschema's worden hiervoor gebruikt. Tot nu is niet bekend welk eradicatieschema het meest effectief is. In Valerius (1991) werd beschreven dat een eradicatiekuur bestaande uit oraal ciprofloxacin en colistine inhalatie voor een periode van drie weken de kans op chronische kolonisatie met *Pseudomonas* significant verlaagt. Proesmans (2013) vergeleek twee eradicatieschema's met elkaar bestaande uit tobramycine inhalatie gedurende 28 dagen of colistine inhalatie plus ciprofloxacin oraal gedurende drie

maanden. Eradicatie succes na 6 maanden was niet significant verschillend tussen beide behandelingsarmen. Tacetti (2012) vergeleek een combinatie van tobramycine inhalatie en ciprofloxacin oraal met een schema bestaande uit colistine inhalatie en ciprofloxacin oraal gedurende 28 dagen. Beide behandelingsstrategieën hadden gelijke effectiviteit in eradicatie.

In de bovengenoemde studies werd geen placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd. Daarnaast werden de volgende uitkomstmaten niet meegenomen in de studies: kwaliteit van leven, exacerbatie frequentie. Bijwerkingen kwamen opvallend weinig voor. De meeste studies waren uitgevoerd bij kinderen, uitgezonderd de studie van Tacetti (2012).

Uit bovenstaande blijkt dat er een groot gebrek is aan goed opgezette placebo-gecontroleerde studies. Ook zijn niet veel data bekend over de uiteindelijke klinische effectiviteit van een eradicatie kuur, alsmede het voorkomen van bijwerkingen van de inhalatie antibiotica. Gezien de correlatie tussen chronische kolonisatie met *P. aeruginosa* en een slechtere prognose is het aan te bevelen om een eradicatie poging te initiëren bij een eerste positieve sputumweek met *P. aeruginosa*. Uit de resultaten van de genoemde studies kan met grote voorzichtigheid gesuggereerd worden dat een eradicatie kuur met tobramycine inhalatie voor de duur van 28 dagen de voorkeur verdient. Het gaat hier om de tobramycine inhalatievloeistof en niet om de tobramycine droogpoeder, aangezien hiermee nog geen studies zijn uitgevoerd gericht op de eradicatie van *P. aeruginosa*. Aangezien er geen superieur eradicatieschema bestaat, kan er dus overwogen worden om te behandelen met tobramycine inhalatie, of de combinatie van tobramycine inhalatie met een orale ciprofloxacin kuur of de combinatie van colistine inhalatie en een orale ciprofloxacin kuur. Vanwege het ontbreken van voldoende evidence en er geen verschil in bijwerkingen is kan er derhalve geen harde aanbeveling gemaakt worden voor één van de mogelijkheden.

De Europese Best Practice richtlijn van de ECFS (Castellani, 2018) richtlijn adviseert om zo snel mogelijk met een eradicatie behandeling te starten na vaststellen van een nieuwe pseudomonas infectie dit is conform onze huidige aanbeveling.

Tevens wordt in de ECFS richtlijn beschreven dat het niet duidelijk is welk antibiotica regime de voorkeur verdient voor eradicatie behandeling. De ECFS-richtlijn adviseert tobramycine inhalatie voor 28 dagen of de combinatie van drie maanden colistine vernevelingen en oraal ciprofloxacin.

Tweede en derde pogingen tot eradicatie

Indien een eerste poging tot eradicatie niet succesvol is kan een tweede poging gedaan worden. Er is weinig literatuur over welk antibiotisch regime dan de beste optie is. In 2017 verscheen een artikel over een stepwise pseudomonas eradicatie protocol waarbij de volgende stappen werden gedaan bij asymptomatische patiënten (Blanchard, 2017):

- Eerste stap tobramycine inhalatie 28 dagen.
- Tweede stap; indien één week na stoppen van tobramycine inhalatie de sputumweek positief is: tobramycine inhalatie 28 dagen.
- Derde stap: indien één week na stoppen van tobramycine inhalatie de sputumweek positief is: ceftazidim + tobramycine iv twee weken met aansluitend tobramycine inhalatie 28 dagen.

Met dit protocol was er een succesvolle eradicatie van 88,2% bij asymptomatische patiënten.

Een ronde door Nederland leert dat verschillende strategieën gebruikt worden voor de tweede of derde eradicationpoging. In de meeste centra werd ook een tweede maand tobramycine inhalatie gedaan, eventueel met toevoeging van ciprofloxacin oraal drie weken. Andere opties waren: colistine inhalatie drie maanden met ciprofloxacin drie weken, of ceftazidim + tobramycine iv. Voor de derde poging werd meestal gekozen voor cefta/tobra iv eventueel met aztreonam inhalatie één maand aansluitend.

Als na een derde poging de *Pseudomonas* nog steeds niet geëradiceerd is, wordt de patiënt als chronisch gekoloniseerd met *Pseudomonas* beschouwd en dient onderhoudstherapie gestart te worden. (zie module Behandeling van chronische *P. aeruginosa*-infectie)

Sputumkweken

Er zijn ook verschillende strategieën voor de timing van het kweken. In twee studies (Tacetti, Tregiari) wordt drie weken na start behandeling een kweek gedaan en daarna elke maand of elke drie maanden. Proesman (2013) kweekte maandelijks gedurende zes maanden. In de ELITE trial (Ratjen, 2010) werd gekweekt na één maand van start behandeling, en daarna maandelijks gedurende een jaar, en daarna elke drie maanden. In het stepwise protocol van Blanchard werd een kweek genomen 1 week na staken 1e tobramycine inhalatie kuur van 28 dagen, daarna werd maandelijks gekweekt. Duidelijk is dat er na einde van de eerste kuur gekweekt moet worden om te zien of de eradication gelukt is, en dient er daarna frequent gekweekt te worden om te zien of de patiënt vrij van *Pseudomonas* blijft.

Vernevelaars

In de besproken studies werd bijna altijd een Pari-LC plus vernevelaar gebruikt, of soortgelijke jet-vernevelaar. Tegenwoordig echter worden vaak ook andere vernevelaars gebruikt voor inhalatie antibiotica; hiervan is geen bewijs dat deze voor eradication gebruikt kan worden, maar hebben wel equivalente longdepositie en farmacokinetiek getoond in vergelijking met de jet-vernevelaar. De arts bepaalt in overleg met de patiënt welke medicatie in combinatie met welke vernevelaar het meeste geschikt is om een efficiënte verneveling te realiseren en optimale therapietrouw na te streven.

Voor doseringen en vernevelaars opties zie het formulier behorende bij deze richtlijn (Aanverwant product).

Aanbevelingen

Start zo snel mogelijk met eradication behandeling na een eerste positieve sputum kweek met *P. aeruginosa*.

Overweeg te starten met één van de volgende antibiotica schema's als eradication behandeling na een eerste positieve sputum kweek met *P. aeruginosa* bij patiënten met CF.

Volwassenen:

- Eerste keus: Inhalatie tobramycine vernevelen.
- Tweede keus: Inhalatie colistine vernevelen + oraal antibioticum (bijvoorbeeld chinolon).

Kinderen:

- Eerste keus: Inhalatie tobramycine vernevelen 4 weken.
- Tweede keus: Inhalatie colistine vernevelen 1 tot 3 maanden + oraal ciprofloxacin 3 weken.

Zie voor meer informatie over specifieke eradicatieschema's het bij deze richtlijn behorende formularium

Indien na een eradicatie poging opnieuw *P. aeruginosa* wordt gekweekt, kan een tweede en derde eradicatie poging ondernomen worden.

Literatuur

- Blanchard, A. C., Horton, E., Stanojevic, S., Taylor, L., Waters, V., & Ratjen, F. (2017). Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 16(3), 395-400.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL, Emerson J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.
- Gibson, R. L., Emerson, J., McNamara, S., Burns, J. L., Rosenfeld, M., Yunker, A., ... & Konstan, M. W. (2003). Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 167(6), 841-849.
- Langton Hewer, SC, Smyth, AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane Library*. 2017.
- Proesmans, M., Vermeulen, F., Boulanger, L., Verhaegen, J., & De Boeck, K. (2013). Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic fibrosis*, 12(1), 29-34.
- Ratjen, F., Munck, A., Kho, P., & Angyalosi, G. (2010). Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*, 65(4), 286-291.
- Taccetti, G., Bianchini, E., Cariani, L., Buzzetti, R., Costantini, D., Trevisan, F., ... & Campana, S. (2012). Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*, thoraxjnl-2011.
- Treggiari, M. M., Retsch-Bogart, G., Mayer-Hamblett, N., Khan, U., Kulich, M., Kronmal, R., ... & Orenstein, D. (2011). Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 165(9), 847-856.
- Valerius, N. H., Koch, C., & Hoiby, N. (1991). Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *The Lancet*, 338(8769), 725-726.
- Wiesemann, H. G., Steinkamp, G., Ratjen, F., Bauernfeind, A., Przyklenk, B., Döring, G., & von der Hardt, H. (1998). Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 25(2), 88-92.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> infectie	NVK en NVALT	2020	2025	Elke vijf jaar	NVK en NVALT	-

Module 3 Behandeling van chronische *P. aeruginosa*

Uitgangsvraag

Hoe worden CF patiënten het beste behandeld wanneer er langdurig een *Pseudomonas aeruginosa* in het sputum wordt aangetoond?

Inleiding

In de huidige situatie worden de meeste patiënten met een chronische *P. aeruginosa* infectie behandeld met een onderhoud inhalatie antibioticum eventueel aangevuld met azitromycine. De keuze van inhalatie antibioticum wordt in de praktijk door factoren als verdraagzaamheid en gevoeligheid in antibiogram bepaald. Voor toediening kan gebruik worden gemaakt van een vernevelaar of van een droog poeder inhalatie. Het beleid ten aanzien van continue verneveling versus intermitterend vernevelen is wisselend, afhankelijk van de ervaring/overtuiging van de behandelaar en overwegingen als gebruiksgemak voor patiënt, (in)stabiliteit in de stopmaand en risico op resistentievorming wordt een keuze gemaakt voor continu vernevelen met hetzelfde inhalatie antibioticum, een altemnerend schema met stop maand, dan wel continue toediening van twee verschillende inhalatie antibiotica in een altemnerend schema. De vraag is of er een aantoonbaar verschil is tussen de verschillende behandelmethoden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Met welk(e) middel(en) en met welk toedieningsschema kunnen patiënten met CF en een chronische *P. aeruginosa* infectie het beste worden behandeld.

- P (Patiënten):** CF patiënten chronisch geïnfecteerd met *P. aeruginosa* (volgens Leeds criteria);
- I (Interventie):** inhalatie antibiotica tobramycine, colistine, aztreonam, levofloxacin, ceftazidim, meropenem; allen continu of intermitterend;
- C (Comparison):** placebo of een ander antibioticum dat hierboven genoemd is; allen continu of intermitterend;
- O (Outcomes):** longfunctie, exacerbatiefrequentie, BMI, QoL, resistentievorming, longschade op CT-scan, microbiom.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 8 november 2017 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek studies gepubliceerd vanaf 1987 gericht op behandeling van patiënten met CF chronisch geïnfecteerd met *P. aeruginosa* met inhalatie antibiotica tobramycine, colistine, aztreonam, levofloxacin, ceftazidim, meropenem allen of dagelijks of met een stop periode. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 396 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials die inhalatie antibiotica tobramycine, colistine, aztreonam, levofloxacin, ceftazidim, meropenemvergelijken met een placebobehandeling of een ander antibioticum zoals

hiervoor genoemd en ten minste één van de volgende uitkomstmaten hanteren: longfunctie, exacerbatie frequentie, gewichtsverandering (BMI), kwaliteit van leven, resistentievorming, CT of microbiom. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 35 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd. De definitie van een chronische infectie met *P. aeruginosa* was volgens Leeds criteria. Deze definitie bleek in de literatuur niet te worden gehanteerd, waarna er is besloten om literatuur te includeren als de auteurs benoemden dat het om patiënten met chronische *P. aeruginosa* infecties ging.

Drie systematische reviews (Elborn, 2016; Máiz, 2012; Tappenden, 2013) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Drie systematische reviews zijn geïnccludeerd die 26 unieke RCT's en één cross-over trial samenvatten (Elborn, 2016; Máiz, 2012; Tappenden, 2013) (zie evidencetabel voor individuele studies). Eén RCT werd in alle drie de reviews beschreven en 4 RCT's werden in de reviews van Elborn (2016) en Máiz (2012) geïnccludeerd. Doordat de reviews verschillende PICO's beschreven, zijn ze alledrie geïnccludeerd.

Eén systematische review (Elborn, 2016) bevat een netwerk meta-analyse van 15 studies met in totaal 3537 patiënten van zes jaar of ouder, waarbij levofloxacin wordt vergeleken met placebo, vernevelde tobramycine, tobramycine droog poeder, aztreonam en vernevelde colistine in verschillende doseringen en behandelingschema's na vier weken en na 24 weken.

Tappenden (2013) bevat twee non-inferiority trials en een cross-over trial met in totaal 906 patiënten. De non-inferiority trials vergelijken tobramycine droog poeder met vernevelde tobramycine en colistine droog poeder met vernevelde tobramycine. De cross-over trial vergelijkt colistine droog poeder met tobramycine droog poeder.

Máiz (2012) vergelijkt 18 trials met in totaal 3366 patiënten. Als interventie kregen patiënten aztreonam, colistine of tobramycine (verneveld en droog poeder), waarbij de controlegroep in 12 van de 18 studies placebo kreeg. De follow-up duur varieerde van 28 dagen tot 10,5 maanden.

Doordat de uitkomstmaten op verschillende manier zijn gerapporteerd, de follow-up duur verschilt per studie en er verschillende interventie- en controlegroepen worden gebruikt, zijn de data niet gepoold in een meta-analyse. De reviews zijn gefinancierd door farmaceutische bedrijven of hebben coauteurs die in dienst zijn van de farmaceutische industrie.

Resultaten

FEV₁(%) verandering

Antibiotica versus placebo

De patiënten die placebo innamen hadden een grotere afname in FEV₁ vergeleken met degenen die levofloxacin kregen (gemiddeld verschil: -9,7 (95% BI -15,0 tot -4,3)) van FEV₁% vanaf baseline ten opzichte van levofloxacin na 24 weken (Elborn, 2016). Máiz (2012) vond dat de FEV₁ van patiënten met verschillende typen antibiotica (aztreonam, vernevelde

tobramycine, tobramycine droog poeder, colistine) significant verbeterden ten opzichte van placebo. Vanwege de verschillende typen antibiotica, toedieningsschema's en variatie in gerapporteerde effectmaten verwijzen wij naar de evidencetabel voor de effectgrootten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁ verandering vanaf baseline is met één niveau verlaagd van hoog naar redelijk gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias) en de heterogeniteit in de rapportage van uitkomstmaten.

Levofloxacin versus andere antibiotica

De netwerk meta-analyse van Elborn (2016) vond zowel na vier als na 24 weken een kleinere toename van FEV₁% vanaf baseline bij het gebruik van vernevelde tobramycine, vernevelde colistine en tobramycine droog poeder ten opzichte van levofloxacin, maar deze veranderingen waren niet significant verschillend. Patiënten met aztreonam hadden een grotere, maar niet significante, verandering van FEV₁% (5,9, (95% BI -5 tot 18)) ten opzichte van levofloxacin na vier weken, maar een lagere niet significante verandering (-2,4 (95% BI -7,3 tot 2,6)) na 24 weken.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁(%) verandering vanaf baseline is met twee niveaus verlaagd van hoog naar laag, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias), de verschillen in de follow-up duur en de verschillende interventie- en controlegroepen en heterogeniteit in de resultaten.

Colistine droog poeder versus vernevelde tobramycine

De review van Tappenden (2013) vond dat colistine droog poeder (continu) en tobramycine droog poeder (intermitterend) niet leidt tot een slechtere FEV₁% dan vernevelde tobramycine (intermitterend), het gemiddelde relatieve verschil van de interventie versus de controlegroep ten opzichte van de baseline bedroeg -1,7 (SD 1,9) na vier weken en -2,63 (SD 2,1) na 20 weken (p-waarde niet gerapporteerd). Een andere trial (Goldman, 2012) binnen Máiz (2012) toont geen significante verschillen in FEV₁ tussen patiënten met vernevelde tobramycine (intermitterend) versus colistine droog poeder (continu) na 24 weken (-0,97% (95% BI -2,74 tot 0,86)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁(%) verandering vanaf baseline is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); heterogeniteit in de rapportage van uitkomstmaten, de follow-up duur en de verschillende interventie- en controlegroepen.

Tobramycine droog poeder versus vernevelde tobramycine

Eén studie (Konstan, 2011) geïncloseerd in alle drie de reviews (Elborn, 2016; Máiz, 2012; Tappenden, 2013) vond dat tobramycine droog poeder niet leidt tot een slechtere FEV₁% dan vernevelde tobramycine (beide intermitterend), het gemiddelde relatieve verschil van de interventie versus de controlegroep ten opzichte van de baseline bedroeg -0,8 (SD 1,6) na vier weken en 1,1 (SD 1,8) na 20 weken (p-waarde niet gerapporteerd).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁(%) verandering vanaf baseline is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); heterogeniteit in de rapportage van uitkomstmaten, de follow-up duur en de verschillende interventie- en controlegroepen.

Colistine droog poeder versus vernevelde colistine

De review van Tappenden (2013) vond dat colistine droog poeder (continu) niet leidt tot een slechtere FEV₁% dan vernevelde colistine (continu), het gemiddelde relatieve verschil van de interventie versus de controlegroep ten opzichte van de baseline bedroeg -3,0 (SD 8,0) na vier weken (p-waarde niet gerapporteerd). Deze studie was klein (n=16), en had veiligheid als belangrijkste uitkomstmaat (Davies, 2004).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁(%) verandering vanaf baseline is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Aztreonam versus vernevelde tobramycine

Eén trial binnen Máiz (2012) vergeleek aztreonam met vernevelde tobramycine (beide intermitterend) en toont dat de relatieve FEV₁% (FEV₁ na behandeling ten opzichte van baseline) bij behandeling met aztreonam na 28 dagen significant hoger was (gemiddelde relatieve verandering 7.8% (95% BI 3,7% tot 11,7%), verandering van FEV₁ in de azathioprine groep van baseline tot 28 dagen: 8,35% ten opzichte van 0.55%) dan bij behandeling met tobramycine verneveling.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁(%) verandering vanaf baseline is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Vernevelde tobramycine 300 mg/4 ml versus vernevelde tobramycine 300 mg/5 ml

Eén studie binnen Máiz (2012) vergeleek de doseringen 300 mg/4 ml versus 300 mg/5 ml vernevelde tobramycine, waarbij de verandering in FEV₁% respectievelijk 7,0% en 7,5% was (p<0,01).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁(%) verandering vanaf baseline is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Exacerbatie frequentie

Colistine droog poeder versus vernevelde tobramycine

Eén trial binnen Tappenden (2013) rapporteerde exacerbaties, 31,1% van de patiënten met colistine droog poeder (continu) versus 26,1% van de patiënten met vernevelde tobramycine (intermitterend, p-waarde niet vermeld) hadden minstens 1 acute exacerbatie bij een follow-up duur van 24 weken.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat exacerbatie frequentie is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Gewichtsverandering

Antibiotica versus placebo

Twee trials binnen Máiz (2012) rapporteerden gewichtsveranderingen bij het gebruik van aztreonam. Eén trial vond een verschil van 1,1 versus 0,1% ($p < 0,01$) na 28 dagen in het voordeel van aztreonam en een de andere trial vond in de aztreonam groep een gewichtstoename van 0,77% na 28 dagen in het voordeel van aztreonam ($p = 0,05$). Een andere trial vond een grotere gewichtstoename bij gebruik van colistine versus placebo (waardes niet gerapporteerd). Twee studies vonden een gewichtstoename bij patiënten met vernevelde tobramycine versus placebo, waarvan één geen cijfers rapporteerde en de andere studie een toename van 0,39 kg ten opzichte van placebo ($p < 0,05$) vond.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverandering is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); heterogeniteit in de rapportage van uitkomstmaten, de follow-up duur en er verschillende interventie- en controlegroepen en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Colistine droog poeder versus vernevelde tobramycine

Tappenden (2013) includeerde één trial die een BMI-verandering rapporteerde van 0,08 (SD 0,78) bij patiënten met colistine versus 0,17 (0,89) bij patiënten met tobramycine.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverandering is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Aztreonam versus vernevelde tobramycine

Eén trial binnen Máiz (2012) vond een significante gewichtstoename bij de aztreonam groep na vier, 12 en 16 weken (geen cijfers gerapporteerd) ten opzichte van vernevelde tobramycine (beide intermitterend), maar na 24 weken was de toename niet meer significant (0,58 versus 0,06 ($p = 0,29$)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverandering is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Kwaliteit van leven

Antibiotica versus placebo

Levofloxacin (-1,07 (95% BI -4,00 tot 1,87)), vernevelde tobramycine (-3,11 (95% BI -6,65 tot 0,42)) en aztreonam (tweemaal daags) (4,66 (95% BI -0,21 tot 9,54)) verschilden niet in verbetering ten opzichte van baseline op de Cystic Fibrosis Questionnaire Reist Respiratory Symptoms Scale (CFQ-R RSS) na vier weken, en na 24 weken in vergelijking met placebo (Elborn, 2016). Eén studie binnen Máiz (2012) vond geen significant verschil na 29 dagen tussen behandeling met tobramycine droog poeder en placebo (verschil 11,1 punten

($p=0,08$) en een andere studie vond geen significant verschil tussen vernevelde tobramycine versus placebo (cijfers niet gerapporteerd). Alleen patiënten met aztreonam (driemaal daags) verbeterden gemiddeld 2,6 (95% BI -1,75 tot -6,95) punten meer ten opzichte van placebo op de CFQ-R RSS (Elborn, 2016). Máiz (2012) vond drie studies die de CFQ-R RSS rapporteerde voor aztreonam (driemaal daags) versus placebo allen na 28 dagen behandeling; 2 met een significante verbetering (7,1 voor aztreonam versus -2,6 punten voor placebo ($p<0,01$)); 5 punten verbetering in de interventiegroep ($p=0,02$), terwijl de derde studie geen significant verschil vond (3,2 punten voor aztreonam versus 1,4 punten ($p=0,44$)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd van hoog naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling, subjectieve uitkomst zonder blindering en detection bias); heterogeniteit in de rapportage van uitkomstmaten en verschillende interventie- en controlegroepen.

Colistine droog poeder versus vernevelde tobramycine

Tappenden (2013) vond één studie die op geen enkel domein van de CFQ-R een significant verschil vond tussen colistine droog poeder (continu) en vernevelde tobramycine (intermitterend, verschil -0,53 punten ($p=0,76$) voor "Respiratory Symptoms"). Eén studie binnen Máiz (2012) vond geen significant verschil tussen beide antibiotica op de CFQ-R RSS.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling, subjectieve uitkomst zonder blindering en detection bias); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Vernevelde colistine versus vernevelde tobramycine

Eén studie binnen Máiz (2012) vond geen verschil in kwaliteit van leven tussen vernevelde colistine (continu) en vernevelde tobramycine (intermitterend) (cijfers niet gerapporteerd).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling, subjectieve uitkomst zonder blindering en detection bias); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Aztreonam versus vernevelde tobramycine

Eén studie (Máiz, 2012) vergeleek de CFQ-R RSS tussen aztreonam versus vernevelde tobramycine (beide intermitterend) na 28 dagen behandeling en vond een verschil van respectievelijk 8,2 versus 2,6 punten ($p=0,05$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling, subjectieve uitkomst zonder blindering en detection bias); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resistentievorming

Vernevelde tobramycine versus tobramycine droog poeder

Eén studie in het review van Tappenden (2013) vergeleek de resistentievorming bij vernevelde tobramycine (3%) versus tobramycine droog poeder (8%) (beide intermitterend, p-waarde niet vermeld).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat resistentievorming is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blinding van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Sputum dichtheid van *P. aeruginosa*

Antibiotica versus placebo

Elborn (2016) vond dat de sputum dichtheid van *P. aeruginosa* van de levofloxacin groep lager was dan placebo na vier weken (gemiddeld verschil 0,64 log₁₀ CFU/g (95% BI 0,31 tot 0,98)), maar na 24 weken was het effect van levofloxacin vergelijkbaar met placebo. Máiz (2012) rapporteerde studies met een significante daling in de sputum dichtheid variërend van 0,7 (p<0,01) tot 1,5 (p<0,01) log₁₀ CFU/g voor patiënten die aztreonam (3 studies) gebruikten ten opzichte van placebo. Voor vernevelde tobramycine versus placebo was dit in één studie met een verschil van -0,8 versus 0,3 (p<0,01). Twee studies (Máiz, 2012) vergeleken tobramycine droog poeder met placebo waarbij 1 studie een daling van 1,91 (SE 2,54) versus 0,15 (SE 0,68) voor niet-mucoïde fenotype en 2,61 log₁₀ CFU/g (SE 2,53) versus 0,43 log₁₀ CFU/g (SE 1,05) voor mucoïde fenotype rapporteerde en de andere studie een verschil in afname van 1,2 log₁₀ CFU/g (significantie voor beide studies niet gerapporteerd).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat sputum dichtheid van *P. aeruginosa* is met twee niveaus verlaagd van hoog naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blinding van de allocatie van de behandeling en detection bias) en de verschillen in follow-up duur en heterogeniteit van de resultaten.

Tobramycine droog poeder versus vernevelde tobramycine

Tappenden (2012) en Máiz (2012) includeerden één studie waarbij tobramycine droog poeder werd vergeleken met vernevelde tobramycine (beide intermitterend) en daling van sputumdichtheid rapporteerden van 1,6 log₁₀ CFU/g versus 0,92 log₁₀ CFU/g voor mucoïde fenotype en 1,77 log₁₀ CFU/g versus 0,73 voor niet-mucoïde fenotype (p-waarde niet vermeld).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat sputum dichtheid van *P. aeruginosa* is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blinding van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Levofloxacin en de andere antibiotica

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen levofloxacin en vernevelde tobramycine (-0,15 (95% BI -0,66 tot 0,36)), tobramycine droog poeder (-0,61 (95% BI -1,56 tot 0,34)), aztreonam (tweemaal daags) (-0,08 (95% BI -0,68 tot 0,53)), aztreonam (driemaal daags) (-0,10 (95% BI -0,62 tot 0,43)) en colistine (0,11 (95% BI -0,67 tot 0,89)) (Elborn, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat resistentievorming is met twee niveaus verlaagd van hoog naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias) en imprecisie.

Aztreonam versus vernevelde tobramycine

Eén studie binnen Máiz (2012) vond een verandering in sputum dichtheid van -0,86 (aztreonam) versus -0,60 (vernevelde tobramycine) (beide intermitterend, $p < 0,01$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat resistentievorming is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Vernevelde tobramycine 300 mg/4 ml versus vernevelde tobramycine 300 mg/5 ml

Eén studie binnen Máiz (2012) vergeleek de doseringen 300 mg/4 ml versus 300 mg/5 ml vernevelde tobramycine, waarbij er een daling in sputum dichtheid was van 2,1 (vernevelde tobramycine 300 mg/4 ml) versus 1,9 (vernevelde tobramycine 300 mg/5 ml).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat resistentievorming is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Negatieve kweek

Vernevelde tobramycine versus placebo

Máiz (2012) rapporteerde 2 studies met significante verschillen in negatieve kweek tussen vernevelde tobramycine versus placebo van 35% versus 17% ($p = 0,03$) en 31% versus 14% ($p = 0,02$) na de behandeling, maar na de run-out fase waren er geen significante verschillen meer gevonden tussen de groepen in beide studies ($p = 0,20$ en $p = 0,44$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat negatieve kweek is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Tobramycine droog poeder versus vernevelde tobramycine

Eén studie binnen Máiz (2012) vond een verschil van 2% in negatieve kweken tussen behandeling met tobramycine droog poeder (12%) en vernevelde tobramycine (10%) (beide intermitterend) in negatieve kweken (significantie onbekend).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat negatieve kweek is met drie niveaus verlaagd van hoog naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandeling en detection bias); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

FEV₁(%) verandering

Redelijk GRADE	Het gebruik van levofloxacin, aztreonam, colistine of tobramycine (droog poeder en verneveld) verbetert waarschijnlijk de FEV ₁ % vergeleken met placebo. <i>Bronnen: (Elborn, 2016; Máiz, 2012; Tappenden, 2013)</i>
Laag GRADE	Het gebruik van levofloxacin is mogelijk vergelijkbaar in effect op de FEV ₁ % ten opzichte van vernevelde tobramycine, tobramycine droog poeder, aztreonam (driemaal daags) en vernevelde colistine. <i>Bronnen: (Elborn, 2016)</i>
Laag GRADE	Het geven van vernevelde tobramycine is mogelijk vergelijkbaar in effect op FEV ₁ % ten opzichte van colistine droog poeder. <i>Bronnen: (Tappenden, 2013)</i>
Laag GRADE	Het geven van vernevelde tobramycine is mogelijk vergelijkbaar in effect op FEV ₁ % ten opzichte van tobramycine droog poeder. <i>Bronnen: (Elborn, 2016; Máiz, 2012; Tappenden, 2013)</i>
Zeer laag GRADE	Het geven van colistine droog poeder lijkt de FEV ₁ % niet of nauwelijks te verbeteren ten opzichte van vernevelde colistine. <i>Bronnen: (Máiz, 2012; Tappenden, 2013)</i>
Zeer laag GRADE	Het gebruik van aztreonam zou de FEV ₁ % kunnen verbeteren vergeleken met vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
Zeer laag GRADE	Het gebruik van droogpoeder tobramycine zou de FEV ₁ % kunnen verbeteren vergeleken met vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van verschillende doseringen op de FEV ₁ %. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>

Exacerbatie frequentie

Zeer laag GRADE	Het gebruik van vernevelde tobramycine zou exacerbaties kunnen verminderen in vergelijking tot colistine droog poeder. <i>Bronnen: (Tappenden, 2013)</i>
------------------------	---

Gewichtsverandering

Zeer laag GRADE	Het geven van antibiotica via inhalatie lijkt nauwelijks van invloed op gewichtsverandering in vergelijking tot placebo. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het geven van colistine droog poeder lijkt nauwelijks van invloed op gewichtsverandering in vergelijking tot vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Tappenende, 2013)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het geven van aztreonam lijkt nauwelijks van invloed op gewichtsverandering in vergelijking tot vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Tappenende, 2013)</i>
------------------------	---

Kwaliteit van leven

Laag GRADE	Het geven van levofloxacin, colistine of tobramycine (zowel droog poeder als verneveld) is mogelijk vergelijkbaar in effect op kwaliteit van leven ten opzichte van placebo. <i>Bronnen: (Elborn, 2016; Máiz, 2012)</i>
-------------------	--

Zeer laag GRADE	Het gebruik van aztreonam driemaal daags zou kwaliteit van leven enigszins kunnen verbeteren ten opzichte van placebo. <i>Bronnen: (Elborn, 2016; Máiz, 2012)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het gebruik van colistine droog poeder lijkt nauwelijks van invloed op kwaliteit van leven ten opzichte van vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Máiz, 2012; Tappenden, 2013)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het gebruik van aztreonam lijkt zou de kwaliteit van leven enigszins kunnen verbeteren ten opzichte van vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	---

Resistentievorming

Zeer laag GRADE	Vernevelde tobramycine lijkt resistentie enigszins te verminderen vergeleken met droog poeder tobramycine. <i>Bronnen: (Tappenden, 2013)</i>
------------------------	---

Sputum dichtheid van *P. aeruginosa*

Laag GRADE	Het gebruik van levofloxacin vermindert mogelijk de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> na vier weken ten opzichte van placebo. Het gebruik van levofloxacin is mogelijk vergelijkbaar in effect op de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> na 24 weken ten opzichte van placebo.
-------------------	---

	<i>Bronnen: (Elborn, 2016)</i>
--	--------------------------------

Zeer laag GRADE	Het gebruik van aztreonam lijkt de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> enigszins te verminderen ten opzichte van placebo. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het gebruik van vernevelde tobramycine lijkt de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> enigszins te verminderen ten opzichte van placebo. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het gebruik van tobramycine droog poeder lijkt de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> enigszins te verminderen in vergelijking met vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Elborn, 2016; Máiz, 2012; Tappenden, 2013)</i>
------------------------	---

Laag GRADE	Het gebruik van levofloxacin vermindert mogelijk de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> niet ten opzichte van tobramycine (droog poeder en verneveld), aztreonam en colistine. <i>Bronnen: (Elborn, 2016; Máiz, 2012; Tappenden, 2013)</i>
-------------------	---

Zeer laag GRADE	Het gebruik van aztreonam lijkt de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> niet of nauwelijks te verminderen ten opzichte van vernevelde tobramycine. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het gebruik van vernevelde tobramycine 300 mg/5 ml lijkt de sputum dichtheid van <i>P. aeruginosa</i> niet of nauwelijks te verminderen ten opzichte van vernevelde tobramycine 300 mg/4 ml <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	---

Negatieve kweek

Zeer laag GRADE	Het gebruik van vernevelde tobramycine lijkt het aantal negatieve kweken na behandeling enigszins te verhogen ten opzichte van placebo. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het gebruik van vernevelde tobramycine lijkt het aantal negatieve kweken niet of nauwelijks te verhogen ten opzichte van placebo na de run-out fase. <i>Bronnen: (Máiz, 2012)</i>
------------------------	--

Toedieningsschema

- GRADE	We zijn onzeker over het effect van verschillende toedieningsschema's (continu versus intermitterend).
----------------	--

Overwegingen

Inhalatie antibiotica

Het geven van inhalatie antibiotica (verneveling of droogpoederinhalatie) bij patiënten met CF met een chronische *P. aeruginosa* infectie leidt tot een geringe verbetering in FEV₁ ten opzichte van placebo. Er is geen verschil aangetoond in effect op de verschillende uitkomstmaten tussen de verschillende inhalatie antibiotica of bepaalde toedieningsvormen. Slechts één studie heeft gekeken naar exacerbatiefrequentie waarbij het gebruik van vernevelde tobramycine het aantal exacerbaties zou kunnen verminderen in vergelijking tot colistine droog poeder, dit betrof een studie met weinig patiënten met een andere uitgangsvraag.

De EAGER study (beschreven in de studie van Konstan (2011) (in review Elborn (2016)) vergeleek het gebruik van drie behandelcycli met tobramycine droog poeder inhalatie met tobramycine vernevelingen (TOBI) in 553 patiënten. De microbiële respons (CFU) was gelijk in beide groepen met een hogere tevredenheid over de behandeling (gemak, gevoel van effectiviteit, algemene tevredenheid) in de droog poeder groep. Echter er was een significant hoger aantal patiënten met hoest in de droog poeder groep (25.3% versus 4.3%). Deze bijwerking wordt in de praktijk frequent gezien bij droog poeder inhalaties (zowel bij tobramycine als colistine).

Bij iedere keuze voor een inhalatieantibioticum dienen diverse factoren te worden afgewogen zoals verdraagzaamheid, gevaar van bijwerkingen (bijvoorbeeld tobramycine en kans op oto- en nefrotoxiciteit, eerdere tendinitis bij chinolonen) therapietrouw (frequentie en duur vernevelen), antibiogram.

De werkgroep adviseert bij start van een nieuw inhalatieantibioticum een proefverneveling of -inhalatie bij start van een nieuw inhalatieantibioticum in het ziekenhuis te verrichten.

Er zijn geen vergelijkende studies die de effectiviteit van intermitterend versus continu behandelen vergelijken. In de praktijk wordt bij klinische achteruitgang in de stopmaand vaak overgegaan op een continu regime (één middel continu versus per maand altemeer schema met twee middelen).

Macroliden

Naast inhalatieantibiotica worden volwassen CF-patiënten met een chronische *P. aeruginosa* infectie frequent behandeld met een macrolide meestal in de vorm van azitromycine onderhoud in de dosering 1 maal daags 250 mg of drie keer per week 500 mg. Bij kinderen wordt minder frequent een macrolide toegevoegd aan de behandeling. Het effect van een onderhoudsbehandeling met een macrolide is goed onderzocht in de volwassen patiëntenpopulatie. Vijf studies, opgenomen in een review artikel (Southern, 2012), toonden een verbetering in FEV₁ (mean difference na zes maanden 3.97%) en een afname in exacerbatie frequentie (OR 1.96 na zes maanden behandeling). Daarnaast waren er significant minder orale antibiotica nodig in de azitromycine groep en was er grotere gewichtstoename in deze groep ten opzichte van placebo. Het bijwerkingenprofiel was doorgaans mild. Bij het voorschrijven van macroliden dient rekening gehouden te worden met de interactie met chinolonen en mogelijke QT-tijdverlenging.

De effecten van langdurigere behandeling zijn niet uitgebreid onderzocht. Clement (2006) toonde na 1 jaar behandeling een effect op de exacerbatie frequentie aan. Echter, de FEV₁ nam af richting placebo. Het belangrijkste bezwaar van langdurige behandeling is het gevaar op resistentieontwikkeling; dit heeft zeker zijn impact op populatieniveau waar macrolide

resistente infecties (met name mycobacteriën) een steeds groter probleem vormen. Een overweging is dan te screenen op NTM alvorens te starten met azitromycine onderhoud (Binder,2013).

Kosten

Tappenden (2013) keek in hun studie naar de kosten-effectiviteit van colistine droog poeder en tobramycine droog poeder inhalaties ten opzichte van tobramycine vernevelingen. Het is onwaarschijnlijk dat zowel colistine als tobramycine droog poeder inhalaties kosten effectiever zijn dan tobramycine vernevelingen. Om dit goed te onderzoeken zou een RCT naar de langetermijneffecten van beide droog poeder inhalatoren in vergelijking met vernevelingen nodig zijn, in deze studie zou de *health related quality of life* bepaald dienen te worden. Echter ook de relatie tussen uitkomsten als longfunctie en de kwaliteit van leven zijn nog onduidelijk. Derhalve kan geen uitspraak worden gedaan over de kosteneffectiviteit van de verschillende inhalatie antibiotica.

Aanbevelingen

Overweeg bij patiënten met een chronische *P. aeruginosa* infectie een onderhoudsbehandeling te starten met een inhalatieantibioticum.

Overweeg de onderhoudsbehandeling met inhalatieantibiotica te staken indien gedurende één jaar alle sputumkweken negatief zijn, met een minimum van drie kweken.

Overweeg bij een chronische *P. aeruginosa* infectie azitromycine toe te voegen aan de behandeling.

Literatuur

- Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 1;188(7):807-12. doi:10.1164/rccm.201307-1200OC. PubMed PMID: 23927602; PubMed Central PMCID: PMC3826274.
- Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2006 Oct;61(10):895-902.
- Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A, Aballea S, Khemiri A, Moore C, Medic G, Hemels ME. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic Pseudomonas aeruginosa Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016 Oct;38(10):2204-2226. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.08.014.
- Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, Cantón R, Mensa J. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jun;14(9):1135-49. doi: 10.1517/14656566.2013.790366.
- Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD002203. doi: 10.1002/14651858.CD002203.pub4. Review.
- Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell A. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2013 Dec;17(56):v-xvii, 1-181. doi: 10.3310/hta17560. Review.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling van chronische <i>P. aeruginosa</i>	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT	-

Module 4 Behandeling van een chronische *S. aureus* infectie

Uitgangsvraag

Hoe kunnen patiënten met CF het beste worden behandeld wanneer er langdurig een *Staphylococcus aureus* in het sputum wordt aangetoond?

Inleiding

Patiënten met CF ontwikkelen soms een chronische *S. aureus* infectie. De definitie van een chronische *S. aureus* infectie is niet overal hetzelfde, maar over het algemeen wordt aangehouden: een positieve *S. aureus* in meer dan 2 sputumkweken per jaar, of > 50% van de sputumkweken per jaar.

Daarnaast is het niet duidelijk of een asymptomatische chronische *S. aureus* infectie wel of niet behandeld dient te worden; en zo ja, met welk antibioticum dit het beste kan gebeuren. Bij een symptomatische *S. aureus* infectie dient er sowieso behandeling met antibiotica plaats te vinden, maar ook hier is het niet duidelijk welk antibioticum hier het beste voor gebruikt kan worden en hoe lang.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de gunstige en ongunstig effecten van de verschillende soorten antibiotische behandelingen van een chronische *S. aureus* infectie van de luchtwegen bij patiënten met CF?

- a) welk antibioticum;
- b) welke doseerschema;
- c) welke duur behandeling.

P (Patiënten): patiënten met CF met *S. aureus* in sputum, chronische infectie asymptomatisch, of chronische infectie, symptomatisch;
I (Interventie): Flucloxaciline, cotrimoxazol, azitromycine, rifampicine, clindamycine;
C (Comparison): afwachtend beleid, of een ander antibioticum (zie hierboven);
O (Outcomes): exacerbaties, longfunctie (FEV₁), kwaliteit van leven, bij kinderen: groei.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte longfunctie en tijd tot de eerstvolgende positieve sputumkweek voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en exacerbatie frequentie een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)) is op 13 november 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies, die de behandeling van *S. aureus* bij patiënten met CF beschreven en die vanaf 1987 zijn gepubliceerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 79 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review of origineel onderzoek (RCT's of observationeel onderzoek);
- waarin de antibiotische behandeling van een eerste infectie met *S. aureus* werd bestudeerd bij patiënten met CF;
- waarbij de patiënten óf volwassenen óf kinderen met CF waren;

- waarbij de behandeling uit één van de volgende opties bestond: zie PICO.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie nul studies voorgeselecteerd.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden.

Conclusies

Niet van toepassing. Er zijn geen studies gevonden die de zoekvraag beantwoorden.

Overwegingen

Er is geen literatuur op basis waarvan een uitspraak gedaan kan worden over het nut en de noodzaak van het behandelen van patiënten met CF met een chronische *S. aureus* infectie.

Wanneer patiënten met CF een pulmonale exacerbatie hebben en gekoloniseerd zijn met *S. aureus*, wordt dit gegeven in de keuze van het antibioticum meegenomen.

Aanbeveling

Overweeg behandeling van een chronische <i>S. aureus</i> infectie bij instabiele patiënten met CF.
--

Literatuur

–.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling van een chronische <i>S. aureus</i> infectie	NVALT/NVK	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT	Nieuw onderzoek over effectieve behandelingen

Module 5 MRSA

Uitgangsvragen

Wat moet er gebeuren wanneer:

1. Voor het eerst een MRSA wordt gekweekt bij patiënten met CF? (aanvullend onderzoek en behandeling)?
2. Wanneer de (eerdere) behandeling niet slaagt?

Inleiding

MRSA (meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*) wordt in toenemende mate gekweekt uit de luchtwegen (en eventueel huid) van patiënten met CF. Inmiddels is in Nederland tot 5%, maar in andere landen tot meer dan 20% van de patiënten met CF besmet met MRSA.

Niet alle patiënten met CF met een MRSA hebben ook last van deze bacterie, maar doorgaans kan de longziekte bij CF verergeren en vermindert MRSA kolonisatie de prognose. MRSA is per definitie (multi)resistent en dus moeilijk te eradiceren/behandelen. Wel is in principe behandeling mogelijk met een combinatie van lokale en systemische antibiotica, maar de gebruikte behandelmethoden verschillen tussen verschillende behandelaars, zijn doorgaans intensief, belastend, en zeker niet altijd effectief.

Het is onduidelijk of “dragerschap” moet worden behandeld, en wat hier dan de behandelcriteria voor zijn. Welk aanvullend onderzoek is aangewezen om al dan niet tot behandeling te besluiten en wat is dan de beste behandeling?

Zoals aangegeven is de behandeling niet altijd effectief. Wat zijn dan de alternatieve mogelijkheden? De laatste jaren zijn er vanuit verschillende centra alternatieve mogelijkheden beschreven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de optimale behandeling bij patiënten met CF met een positieve MRSA-kweek?

- P** (Patiënten): patiënten met CF en een eerste of recente MRSA positieve kweek;
I (Interventie): elke combinatie van behandeling met antibiotica met als primaire doel eradicatie van MRSA;
C (Comparison): placebo, standard treatment or no treatment;
O (Outcomes): kweekuitslag na behandeling: wel of geen MRSA; FEV₁, freq of respiratory exacerbations, QoL.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte MRSA eradicatie een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; daarnaast FEV₁, frequentie van respiratoire exacerbaties en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 9 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 74 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

1. de studiepopulatie bestaat uit patiënten met CF met een (eerste, recente of chronische) MRSA-infectie, of gegevens over deze specifieke patiëntengroep worden afzonderlijk gepresenteerd;
2. er wordt een (combinatie van) interventie(s) onderzocht die zich richt(en) op de behandeling van de MRSA infectie;
3. de onderzochte interventie wordt vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg of geen behandeling;
4. het betreft primair origineel vergelijkend onderzoek of een systematische review daarvan.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vier studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd, waarvan één systematische review waarin twee RCT's worden beschreven. In totaal gaat het dus om drie relevante RCT's.

Omdat de uitkomstmaten substantieel verschillen tussen de drie relevante RCT's is ervoor gekozen om deze drie studies los te beschrijven. Een meta-analyse was vanwege de heterogeniteit van de studies niet mogelijk. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Neri (2016) heeft de eerste resultaten gepubliceerd van hun multicenter, niet geblindeerde RCT (N=61) waarin actieve behandeling met orale trimethoprim en sulfamethoxazol (cotrimoxazol), gecombineerd met rifampicine werd vergeleken met afwachtend beleid. Alle geïnccludeerde patiënten hadden CF met eerste of nieuwe (een jaar lang minimaal vier negatieve kweken) positieve MRSA kweken uit de longen. Patiënten waren vier jaar of ouder. Patiënten in de interventiegroep ontvingen bovengenoemde combinatietherapie gedurende 21 dagen, waarbij gedurende vijf dagen werd aangevuld met intranasale mupirocine. Als primaire uitkomstmaat werd MRSA-eradicatie gehanteerd. Dit werd gedefinieerd als de afwezigheid van MRSA in minimaal drie respiratoire kweken die over een periode van zes maanden zijn verkregen. In 2019 (na het uitvoeren van de systematische literatuursearch voor deze richtlijnmodule) zijn de volledige resultaten van deze studie gepubliceerd (Dolce, 2019). In deze publicatie worden additionele secundaire uitkomstmaten gerapporteerd: absolute verandering in FEV₁ (na 6 maanden ten opzichte van baseline) en de frequentie van respiratoire exacerbaties gedurende de follow-up. Deze resultaten zijn alsnog meegenomen in deze samenvatting. Overigens was het uitvalpercentage in deze studie bijna 50% (met name wegens gelijktijdig gebruik van andere antibiotica kuren door de geïnccludeerde patiënten). De uitval was groter in de controlegroep (N=19) dan in de interventiegroep (N=10).

Muhlebach (2017) had een multicenter, niet geblindeerde RCT uitgevoerd onder 45 patiënten. Alle geïnccludeerde patiënten hadden CF met een (binnen 6 maanden) eerste of nieuwe (na een jaar lang minimaal 2 negatieve kweken) positieve MRSA-kweek uit de luchtwegen. Alle patiënten waren vier jaar of ouder. Actieve behandeling gedurende 14 dagen met orale cotrimoxazol, gecombineerd met rifampicine werd vergeleken met afwachtend beleid. In de interventiegroep werden patiënten tevens behandeld met neus-, huid- en orale ontsmetting gedurende vijf dagen en (extra) desinfecterende maatregelen in de directe omgeving gedurende 21 dagen. De primaire uitkomstmaat was MRSA-eradicatie. Dit was gedefinieerd als een negatieve respiratoire kweek 4 weken na diagnose. Secundaire

uitkomstmaten waren onder andere MRSA eradicaie 28 weken na diagnose, absolute en relatieve verandering in FEV₁ na vier weken (ten opzichte van baseline) en frequentie van respiratoire exacerbaties. Ook in deze studie was er ruim 1/3 uitval.

Dezube (2018) beschrijft een dubbel-geblindeerde, placebogecontroleerde RCT (N=29). Patiënten waren 18 jaar of ouder en hadden CF. Deze groep patiënten had NIET een eerste of recente infectie maar een gediagnosticeerde, persisterende MRSA-kolonisatie van de luchtwegen gedefinieerd als twee positieve MRSA-kweken uit de luchtwegen in de afgelopen twee jaar, waarbij de tijd tussen de twee positieve bevindingen minimaal 6 maanden was en minimaal de helft van de respiratoire kweken positief was. In deze studie werd standaard behandeling (orale antibiotica, huidontsmetting en desinfectie van de omgeving) vergeleken met standaard behandeling in combinatie met vancomycine verneveling (250 mg in 5 ml steriel water). De controlegroep kreeg verneveld gesteriliseerd water in plaats van vancomycine verneveling. Beide groepen werden gedurende 28 dagen behandeld. De primaire uitkomst was MRSA-eradicatie één maand na het einde van de behandeling, gemeten met een respiratoire kweek. Secundaire uitkomst was (onder andere) absolute verandering in FEV₁ één maand na het einde van de behandeling (ten opzichte van baseline).

Resultaten

MRSA-eradicatie

Neri (2016) vonden in hun voorlopige analyse dat in de interventiegroep 41 % van de patiënten op minimaal drie momenten gedurende zes maanden MRSA vrij was, tegen 29% van de patiënten in de controlegroep. Dit verschil was niet statistisch significant (OR 1,80, 95% CI 0,62 tot 5,25).

In de latere, aanvullende definitieve analyse (Dolce 2019) werd gevonden dat bij 63,2% van de patiënten in de interventiegroep MRSA-eradicatie werd bereikt versus 38,5% in de controlegroep. Dit verschil was niet statistisch significant (alleen een p-waarde gerapporteerd: p= 0,08).

Muhlebach (2017) vond een verschil in het voordeel van de interventiegroep. Vier weken na start van de behandeling (2 weken na beëindiging) was 82% van de interventiegroep MRSA vrij, terwijl dit in de controlegroep 26% betrof (Odds Ratio 12,6, 95% CI 2,84 tot 55,84). Na 28 weken was dit verschil echter zo goed als verdwenen: 57% van de patiënten in de interventiegroep waren MRSA vrij tegen 53% van de patiënten in de controlegroep (Odds Ratio 1,17, 95% CI 0,31 tot 4,42). Daarbij moet worden opgemerkt dat op baseline 58% van de patiënten in de interventiegroep een positieve MRSA test had, terwijl in de controlegroep 81% van de patiënten positief testte. Daarnaast werden alleen per-protocol analyses gerapporteerd.

Dezube (2018) vonden een maand na het einde van de behandeling geen verschil tussen de groepen in MRSA status. In beide groepen was 20% van de Patiënten MRSA vrij.

Relatieve verandering in FEV₁

Muhlebach (2017) vond een gemiddelde relatieve verandering van FEV₁ (in liters) vier weken na start behandeling (ten opzichte van baseline) van 2,5% in de interventiegroep en -2,4% in de controlegroep. Het gemiddelde verschil tussen de groepen was daarmee 4,9% ten voordele van de interventiegroep (95% CI -0,6% tot 10,4%, p=0,08). Na 28 weken was dit gemiddelde relatieve verschil tussen de groepen 3,1% (95% CI -2,5% tot 8,6%, p=0,27).

Absolute verandering in FEV₁

Neri (2016) publiceerd geen gegevens over verandering in FEV₁. In de volledige publicatie van Dolce (2019) wordt een gemiddelde absolute verandering van FEV₁ (%voorspeld) van 7,14 in de interventiegroep (SD 14,92) en van -1,16% (SD 5,25) in de controlegroep beschreven. Het verschil in absolute verandering in FEV₁ was in het voordeel van de interventiegroep (p=0,08).

Muhlebach (2017) vond een gemiddelde absolute verandering van FEV₁ (% voorspeld) vier weken na start van de behandeling (ten opzichte van baseline) van 0.7% in de interventiegroep en -4.1% in de controlegroep. Het gemiddelde verschil tussen de groepen was daarmee 4,8% ten voordele van de interventiegroep (95% CI -0,9% tot 10,5%, p=0,10). Na 28 weken was dit gemiddelde verschil in absolute FEV₁ verandering tussen de groepen 4,7% (95% CI -0,4% tot 9,8%, p=0,07).

Dezube (2018) vond een mediane absolute verandering van FEV₁ (% voorspeld) op dag 28 na start van de behandeling van -0.5% (interkwartielbereik -5% tot 7%) in de interventiegroep versus 1,0% (interkwartiel bereik -4% tot 6%) in de controlegroep. Dit verschil was niet statistisch significant (geen effectmaat of betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd).

Frequentie van respiratoire exacerbaties

Muhlebach (2017) vond dat 13% van de patiënten in de interventiegroep minimaal één respiratoire exacerbatie had in de 28 dagen na diagnose. In de controlegroep was deze incidentie 33% (95% CI -44% tot 4%, p=0,15). Het relatief risico op een exacerbatie was 0,36 ten gunste van de interventiegroep (95% CI 0,08 tot 1,29, p=0,12).

Neri (2016) publiceerde geen gegevens over de frequentie van respiratoire exacerbaties. In de volledige publicatie van Dolce (2019) wordt een gemiddelde frequentie gerapporteerd van 1.00 (SD 0,82) in de interventiegroep en van 0,85 (SD 1,07) in de controlegroep beschreven. Het kleine gevonden verschil in exacerbatiefrequentie was in het voordeel van de controlegroep, maar niet statistisch significant (p=0,66).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de effectiviteit van behandeling met orale cotrimoxazol, gecombineerd met rifampicine is voor alle uitkomstmaten met 3 niveaus verlaagd. Concreet is er met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en de wijde betrouwbaarheidsintervals (imprecisie). Ook is met twee niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de studieopzet. In de studie van Muhlebach (2017) waren de interventie- en de controlegroep op baseline ongelijk op de primaire uitkomstmaat, waarvoor niet gecorrigeerd is in de analyses (risico op selectie bias). Daarnaast is de studie gestopt voordat de beoogde inclusie aantallen bereikt waren. De studie van Neri (2016) en Dolce (2019) rapporteert alléén de resultaten van de patiënten die niet gedurende het onderzoek zijn uitgevallen. Daarbij is er sprake van selectieve uitval, omdat in de controleconditie meer patiënten zijn uitgevallen die alsnog met antibiotica werden behandeld dan in de interventieconditie. Daarnaast is er in beide studies geen blinding toegepast. Deze beperkingen worden als zeer ernstig beoordeeld, waardoor aftrekken met twee niveaus voor alle uitkomstmaten gerechtvaardigd is.

De bewijskracht voor de resultaten over additie van vancomycine verneveling aan standaard behandeling is verlaagd met twee niveaus voor de uitkomstmaten MRSA-eradicatie en absolute verandering in FEV₁. Concreet is er met één niveau verlaagd voor imprecisie vanwege het geringe aantal geïnccludeerde patiënten. Ook is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de studieopzet (risico op selectieve uitval omdat alléén in de

interventiegroep 4 van de 14 patiënten niet zijn meegenomen in de analyses. Deze patiënten zijn juist de patiënten die gestopt zijn met de behandeling). Bij de interpretatie van de resultaten is voorzichtigheid geboden, omdat deze studie geen patiënten met een eerste/recente MRSA infectie heeft geïncubeerd en beide studiegroepen eradicationbehandeling ontvingen (indirectheid). De conclusie die op basis van deze studie kan worden getrokken geldt daarom alleen voor toevoeging van vancomycine verneveling aan de eradicationbehandeling voor patiënten met een persisterende infectie.

Conclusies

Zeër laag GRADE	Er onvoldoende bewijs dat actieve behandeling met orale cotrimoxazol, gecombineerd met rifampicine effectief is ten opzichte van afwachtend beleid in de eradication van zowel eerste als chronische MRSA infecties bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Neri, 2016; Muhlebach, 2017)</i>
Zeër laag GRADE	Er is onvoldoende bewijs dat actieve behandeling met orale cotrimoxazol, gecombineerd met rifampicine effectief is ten opzichte van afwachtend beleid op absolute en relatieve verbetering van de longfunctie bij patiënten met CF met een eerste dan wel chronische MRSA infectie <i>Bronnen: (Muhlebach, 2017; Dulce, 2019)</i>
Zeër laag GRADE	Er is onvoldoende bewijs dat actieve behandeling met orale cotrimoxazol, gecombineerd met rifampicine effectief is ten opzichte van afwachtend beleid op vermindering van het aantal respiratoire exacerbaties bij patiënten met CF met een eerste dan wel chronische MRSA infectie. <i>Bronnen: (Muhlebach, 2017, Dulce, 2019)</i>
Laag GRADE	Toevoeging van vancomycine verneveling aan behandeling met orale antibiotica, huidontsmetting en desinfectie van de omgeving is mogelijk niet zinvol in de eradication van MRSA en het verbeteren van de longfunctie bij patiënten met CF en een persisterende MRSA infectie. <i>Bronnen: (Dezube, 2018)</i>

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs en balans tussen voor- en nadelen

Er is geen overtuigend wetenschappelijk bewijs dat de genoemde interventies effectief zijn in het kader van eradication van de MRSA infectie, longfunctieverbetering of afname van exacerbaties. De belasting van deze behandeling is relatief fors, dus dient mee te worden genomen in de beslissing al dan niet te behandelen.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Patiënten voorkeur is onbekend.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Indicatie voor en effectiviteit van antibiotische behandeling voor eradication van MRSA is er niet. Op klinische gronden zal, bij een patiënt die pulmonaal achteruitgaat en een MRSA heeft, gerichte behandeling worden gegeven. Ook bij een eerste of recente MRSA positieve

kweek bestaat er in Nederland veel draagvlak voor een actief beleid gericht op eradicatie van de MRSA, maar ook de ervaring dat dan vaak niet lukt.

Kosten

De behandeling van MRSA is tijdsintensief, met name met betrekking tot huid en neustherapie en de frequente kweken die ter controle moeten worden afgenomen. Dit brengt relatief hoge zorgkosten met zich mee.

Haalbaarheid

De voorgestelde behandeling is goed beschikbaar.

Conclusie

De eradicatie van MRSA met de genoemde interventies is noch bij recente noch bij langer bestaande infectie effectief gebleken (noch eradicatie, noch longfunctieverbetering, noch afname eradicaties). Hoewel er geen steun vanuit de literatuur bestaat voor effectieve eradicatie van MRSA stellen we voor een eerste of recente MRSA positieve kweek te behandelen middels het lokale protocol voor eradicatie, gebruik makende van cotrimoxazol en rifampicine en ondersteunende therapie voor neus en huid). Zie ook formularium. Voor behandeling met vancomycine is er geen steun uit literatuur, dus dit zal op individuele basis al dan niet kunnen worden toegepast.

Aanbevelingen

Behandel een eerste MRSA positieve kweek middels het lokale protocol voor eradicatie.

Overweeg bij onvoldoende effect van behandeling toevoeging van inhalatie met vancomycine.

Literatuur

- Dezube R, Jennings MT, Rykiel M, Diener-West M, Boyle MP, Chmiel JF, Dasenbrook EC. Eradication of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019 May;18(3):357-363. doi: 10.1016/j.jcf.2018.07.005.
- Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, Camera E, Zavataro L, Braggion C, Fiscarelli EV, Lucidi V, Cariani L, Girelli D, Faelli N, Colombo C, Lucanto C, Lombardo M, Magazzù G, Tosco A, Raia V, Manara S, Pasolli E, Armanini F, Segata N, Biggeri A, Taccetti G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One*. 2019 Mar 22;14(3):e0213497. doi:10.1371/journal.pone.0213497.
- Lo DK, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 21;7:CD009650. doi: 10.1002/14651858.CD009650.pub4. Review.
- Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Hoover WC, VanDalfsen JM, Campbell P, Goss CH; STAR-too study team. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017 Apr;72(4):318-326. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208949.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling van een eerste <i>P. aeruginosa</i> infectie	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT	-

Module 6 Behandeling chronische *S. maltophilia* en *Achromobacter* infectie

Uitgangsvraag

Hoe worden patiënten met CF het beste behandeld wanneer er langdurig een *Stenothrophomonas maltophilia* en/of *Achromobacter* soorten in het sputum wordt aangetoond?

Inleiding

Steeds meer patiënten met CF hebben infecties met andere Gram-negatieve bacteriën dan *P. aeruginosa*. Infecties met *S. maltophilia* en/of *Achromobacter*-species komen vaker voor en zijn moeilijk te behandelen door de vaak inherente multiresistentie van deze bacteriesoorten.

Hierbij kan de volgende vraag worden geformuleerd. Wat is de optimale behandeling van een chronische infectie met deze *S. maltophilia* en/of *Achromobacter* soorten?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een behandeling van chronische *S. maltophilia* of *Achromobacter* soorten bij patiënten met CF vergeleken met geen of een andere behandeling?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 27 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT) en systematische reviews over de behandeling van *S. maltophilia* of *Achromobacter* soorten bij patiënten met CF. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 77 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials of systematische reviews over de behandeling van *S. maltophilia* of *Achromobacter* soorten bij patiënten met CF. Op basis van titel en abstract werd in eerste instantie één studie geselecteerd. Dit betrof een systematische review uit 2016 met nul geïncludeerde artikelen (Amin, 2016).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Conclusie

GRADE	Op basis van de huidige literatuur en recente ECFS guideline is er op dit moment geen bewijs ter ondersteuning van een onderhoudsbehandeling voor <i>S. maltophilia</i> en/of <i>Achromobacter</i> soorten bij CF patiënten. <i>Bronnen: (Amin 2016; Castellani, 2018)</i>
--------------	---

Overwegingen

Er zijn op basis van de literatuur search geen gerandomiseerde studies noch andere studies gevonden, die de zoekvraag kunnen beantwoorden. In de richtlijn van de ECFS (Castellani, 2018) wordt aanbevolen geen onderhoudsbehandeling met antibiotica te geven voor bacteriën anders dan *Pseudomonas aeruginosa*. Dit zou volgens de werkgroep van de ECFS geen meerwaarde hebben boven behandeling van acute exacerbaties.

In de literatuur is wel bekend dat sinds er agressievere onderhoudsbehandeling van *Pseudomonas* wordt toegepast de overleving en de longfunctie van patiënten gekoloniseerd met *P. aeruginosa* weliswaar is verbeterd, maar de incidentie van kolonisatie door andere Gram-negatieve bacteriën, zoals *Stenotrophomonas* en *Achromobacter* soorten, is toegenomen. De behandeling van deze bacteriën is moeilijk door de veelal reeds bij aanvang bestaande multiresistentie tegen antibiotica. Echter in tegenstelling tot de bevindingen bij patiënten met CF met kolonisatie met *P. aeruginosa*, is er geen versnelde achteruitgang van de longfunctie, gemeten via spirometrie, vastgesteld. Er zijn wel observaties door enkele onderzoekers dat patiënten met kolonisatie met *Achromobacter-species* acuut kunnen overlijden. De oorzaak van dit overlijden is echter niet beschreven. Of dit komt door cq samenhangt met multiresistentie is dan ook niet duidelijk.

Naast de beperkte kennis vanuit observationele studies naar het ziektebeloop van patiënten met CF na kolonisatie met deze bacteriën is er ook geen eenduidig advies hoe deze patiënten behandeld dienen te worden in geval van acute exacerbaties. Noch is er een advies gericht op het voorkomen van verdere progressieve multiresistentie bij deze bacteriën. Orale therapie is meestal beperkt tot behandeling met trimethoprim/sulfamethoxazol (cotrimoxazol) of minocycline. Echter voor minocycline is geen MIC waarde bekend voor deze bacteriën. Intraveneuze behandelingsmogelijkheden blijven meestal beperkt tot piperacilline/tazobactam, imipenem, meropenem, colistine.

Totdat meer onderzoek beschikbaar is kan er geen duidelijke uitspraak gedaan worden over de inhoud van de behandeling.

Aanbevelingen

Overweeg behandeling afhankelijk van klachten en kliniek in overleg met de patiënt.

Overweeg, in geval van een acute exacerbatie, deze bacteriën als oorzaak en neem deze mee in de voorgenomen behandeling.

Literatuur

Amin R, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 14;7:CD009249. doi: 10.1002/14651858.CD009249.pub4.

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling <i>S. maltophilia</i> en <i>Achromobacter</i>	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT	Nieuwe behandelmogelijkheden

Module 7 Mycobacterium abscessus

Uitgangsvragen

1. Wat moet er gebeuren (diagnostiek, behandeling en voorlichting) wanneer er bij patiënten met CF voor de eerste keer een *Mycobacterium abscessus* wordt gekweekt?
2. Hoe worden bij patiënten met CF het beste behandeld wanneer er langdurig een *M. abscessus* in het sputum wordt aangetoond?

Inleiding

In de kwartaalscreening en bij exacerbaties is er, in internationale richtlijnen, een belangrijke plaats voor het gericht kweken voor detectie van niet-tuberculeuze mycobacteriën (Floto, 2016). Deze screening is belangrijk niet zozeer vanwege de frequentie van het isoleren van deze mycobacteriën, maar vanwege de potentieel grote consequenties van het isoleren van deze mycobacteriën. Dit geldt in het bijzonder voor *M. abscessus*, de in Nederland het meest frequent gevonden mycobacterie bij patiënten met CF. Het vinden van deze mycobacterie heeft grote consequenties voor het hygiëne en infectiepreventie beleid rondom de patiënt omdat in studies overdracht van deze mycobacterie met secundaire ziekte tussen patiënten met CF is vastgesteld (Aitken, 2012; Bryant, 2013; Bryant, 2016); ook kan het leiden tot afwijzing voor longtransplantatie (Floto, 2016; Tissot, 2018) en kan het betekenen dat er sprake is van ware infectie en ziekte, waarvoor een zeer complexe behandeling nodig is (Floto, 2016).

De antibiotische behandeling van *M. abscessus* ziekte bij patiënten met CF is complex, langdurig en kent een beperkte effectiviteit (Floto, 2016). Het is dus van groot belang om de juiste patiënt te selecteren voor deze behandeling.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Met welke frequentie moet er gescreend/gekweekt worden voor een *M. abscessus* bij patiënten met CF .
2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een behandeling wanneer er langdurig een *M. abscessus* in het sputum wordt aangetoond bij patiënten met CF .

PICO 1

P (Patiënten): patiënten met CF met potentieel een *M. abscessus*;
I (Interventie): frequentie van diagnose/ screening/ sputum kweek;
C (Comparison): geen of andere frequentie screening;
O (Outcomes): aanwezigheid *M. abscessus*.

PICO 2

P (Patiënten): patiënten met CF met een *M. abscessus*;
I (Interventie): een behandeling;
C (Comparison): placebo, geen behandeling of een ander soort behandeling;
O (Outcomes): long functie, exacerbaties, bijwerkingen, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 22 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische literatuur reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials en vergelijkende observationele studies over respectievelijk de screening van *M. abscessus* en de behandeling van *M. abscessus*.

De zoekverantwoordingen zijn weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuurzoekactie leverde respectievelijk 167 en 251 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: originele vergelijkend onderzoek dat voldoet aan de PICO. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie respectievelijk twee en vier studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en nul studies definitief geselecteerd.

Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

1. Eerste positieve kweek van een M. abscessus

Het vinden van *M. abscessus* (maar ook andere niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM), zoals *M. avium* complex bacteriën) betekent niet per definitie dat er sprake is van ware infectie en ziekte en ook niet dat er behandeling nodig is (Floto, 2016). Een aantal studies heeft patiënten met CF met een positieve kweek voor *M. abscessus* prospectief vervolgd. De subgroep die evidente ziekte en dus soms noodzaak tot behandeling liet zien kenmerkte zich door een ernstig CF beloop (FR), lage FEV₁ ten opzichte van patiënten met CF van gelijk geslacht en leeftijd maar zonder evidente *M. abscessus* ziekte, daling in FEV₁ in periode voorafgaand aan en na *M. abscessus* isolatie en door het vervolgens herhaaldelijk isoleren van *M. abscessus* in opvolgende sputummonsters (Esther, 2010; Fauroux, 1997; Pierre-Audigier, 2005; Martiniano 2014).

Het vinden van *M. abscessus* in het sputum van patiënten met CF heeft grote consequenties voor het hygiëne en infectiepreventiebeleid rondom de individuele patiënt, dit op basis van de aangetoonde overdracht van zeer resistente *M. abscessus* stammen en daaropvolgende ziekte tussen patiënten met CF (Aitken, 2012; Bryant, 2013; Bryant, 2016). Deze mens-op-mens overdracht is niet onomstreden - er zijn ook gerichte studies geweest die dergelijke overdracht niet aan konden tonen (Tortoli, 2017; Harris, 2015).

Het voorschrijven van macrolide (azitromycine/ claritromycine) onderhoudstherapie ter voorkoming van exacerbaties heeft effecten op het kweken van mycobacteriën zoals *M. abscessus*. Het effect van ontvangen van macrolide onderhoudstherapie op *M. abscessus* isolatie is wisselend tussen studies - er zijn studies die tonen dat macrolide onderhoudstherapie een risicofactor is voor het kweken van *M. abscessus*, maar anderen toonden aan dat het juist een preventieve werking had en er juist minder *M. abscessus* werd aangetoond. Macrolide onderhoudstherapie kan wel leiden tot volledige macrolide resistentie in *M. abscessus* en *M. avium*-complex (Wallace, 1996; Fennelly, 2013) en dat is de belangrijkste risicofactor voor het falen van behandeling van *M. abscessus* ziekte, ook bij patiënten met CF (Floto, 2016).

Het vinden van *M. abscessus* of andere niet-tuberculeuze mycobacteriën betekent dat het vervolgens onderdeel moet zijn of worden van de kwartaalscreening bij de betreffende patiënt, omdat het veelvuldig vinden van *M. abscessus* (of een andere mycobacterie, met name *M. avium* complex bacteriën) een sterke aanwijzing is dat er ware infectie en ziekte speelt, die mogelijk behandeling behoeft. Ook dient het vinden van *M. abscessus* of een andere potentieel pathogene NTM aanleiding te zijn om een (HR)CT van de thorax te maken als er geen recente (HR)CT beelden beschikbaar zijn; dit dient zowel voor de diagnostiek als de follow-up van diagnostiek en behandeling. Dit is conform de diagnostische criteria uit de US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations (Floto 2016).

2. Langdurig positieve kweken van M. abscessus

De belangrijkste eerste stap is het bepalen of de patiënt voldoet aan de diagnostische criteria (Floto, 2016); het hebben van symptomen van mycobacteriële infecties (moeheid, toenemend hoesten en sputum, eventueel koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies bij ernstige ziekte) die niet alleen toe te schrijven zijn aan (progressie van) CF, naast radiologische aanwijzingen voor progressie van bronchiëctasieën, nodulaire afwijkingen en eventueel holtevorming op een (HR)CT scan van de thorax en dus het twee- of meermaal vinden van hetzelfde mycobacterie-species, in het bijzonder *M. abscessus*. Als aan deze criteria is voldaan, dan kan de diagnose *M. abscessus* infectie gesteld worden (Floto, 2016) naast radiologische aanwijzingen voor progressie van bronchiëctasieën, nodulaire afwijkingen en eventueel holtevorming op een (HR)CT scan van de thorax. Om dit vast te stellen dient dus meermalen een (HR)CT scan van de thorax gemaakt te worden.

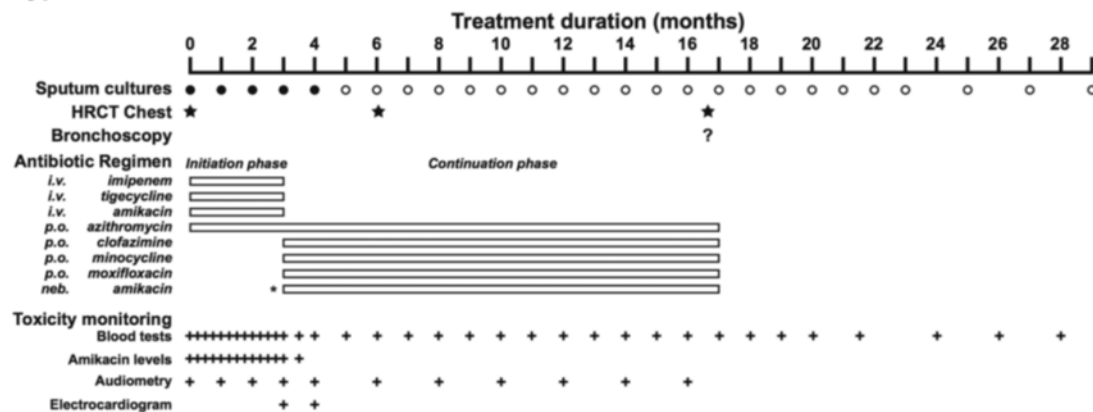
De behandeling bestaat in eerste instantie uit het bepalen van de exacte ziektelast door *M. abscessus*. Dit is pas mogelijk als andere oorzaken voor functionele achteruitgang en symptomen onderkend en adequaat behandeld zijn. In tweede instantie is het raadzaam om technieken voor sputumklaring te optimaliseren; de effectiviteit van de meeste van deze behandeling is niet bewezen voor *M. abscessus* maar hun rol wordt wel onderschreven (Floto, 2016). Hypertonie zou verneveling lijkt hierin ook een rol te kunnen hebben (Huiberts, 2019).

Bij progressie van ziekte en persisterende kweek-positiviteit komt dan antibiotische behandeling van de mycobacteriële infectie in beeld (zie figuur 7.1).

Het verdient overweging om de orale clofazimine therapie gelijk met de intraveneuze middelen te starten, vanwege de lange duur tot het bereiken van effectieve concentraties in de long (Cholo, 2017) en het synergisme met de intraveneuze amikacine en orale azitromycine (Ferro, 2016).

Figuur 7.1 *M. abscessus* behandelingschema

Typical *M. abscessus* treatment schedule



Bron: Floto, 2016

Aanbevelingen

Maak mycobacteriële kweken een standaard onderdeel van de jaarlijkse CF controle.

Bij een eerste positieve kweek van *M. abscessus*, herhaal de mycobacteriële kweken bij iedere reguliere controle.

Staak de eventuele macrolide onderhoudstherapie.

Maak een (HR)CT scan van de thorax wanneer voor de eerste keer *M. abscessus* wordt gevonden.

Herhaal deze (HR)CT scan, zeker bij herhaald of langdurig positieve kweken met *M. abscessus*, om eventuele progressie aan te tonen.

Geef voorlichting over hygiëne en infectiepreventiemaatregelen na de eerste positieve kweek van *M. abscessus*. Deze horen ten minste te bestaan uit het dragen van een FFP-2 masker bij ziekenhuisbezoek of bewegingen buiten de ziekenhuiskamer tijdens opnames.

Reinig na opname de patiëntenkamer volgens het protocol dat gevolgd wordt bij een eindreiniging van een kamer van MRSA-gekoloniseerde patiënten.

Behandel bij een asymptomatische patiënt niet bij een eerste positieve kweek van *M. abscessus* of andere niet-tuberculeuze mycobacteriën, maar herhaal de kweken ten minste drie maal.

Bij langdurig positieve kweken van *M. abscessus* met progressieve instabiliteit van de patiënt:

- Breng de klinische conditie van de patiënt in beeld en overweeg hoe deze in relatie staat tot de mogelijke chronische *M. abscessus* infectie.
- Behandel bij klinische en/of radiologische progressie van de ziekte en persisterende kweek-positiviteit volgens het behandelingschema uit figuur 7.1.

Literatuur

- Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, Whimbey E, Goss CH, Tonelli MR, Cangelosi GA, Dirac MA, Olivier KN, Brown-Elliott BA, McNulty S, Wallace RJ Jr. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):231-2.
- Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, Reacher M, Haworth CS, Curran MD, Harris SR, Peacock SJ, Parkhill J, Floto RA. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60632-7.
- Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, ... Floto RA. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016 Nov 11;354(6313):751-757. doi: 10.1126/science.aaf8156.
- Cholo MC, Mothiba MT, Fourie B, Anderson R. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb;72(2):338-353. doi: 10.1093/jac/dkw426.
- Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010 Mar;9(2):117-23. doi: 10.1016/j.jcf.2009.12.001. Epub 2010 Jan 13.
- Fauroux B, Delaisi B, Clément A, Saizou C, Moissenet D, Truffot-Pernot C, Tournier G, Vu Thien H. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Apr;16(4):354-8.
- Fennelly KP, Griffith DE. Azithromycin in non-cystic-fibrosis bronchiectasis. *Lancet*. 2013 Jan 5;381(9860):27. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60013-6.
- Ferro BE, Meletiadiis J, Wattenberg M, de Jong A, van Soolingen D, Mouton JW, van Ingen J. Clofazimine Prevents the Regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* Type Strains Exposed to Amikacin and Clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec 7;60(2):1097-105. doi: 10.1128/AAC.02615-15. Print 2016 Feb.
- Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, Noone PG, Bilton D, Corris P, Gibson RL, Hempstead SE, Koetz K, Sabadosa KA, Sermet-Gaudelus I, Smyth AR, van Ingen J, Wallace RJ, Winthrop KL, Marshall BC, Haworth CS; US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016 Jan;71 Suppl 1:i1-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360.
- Harris KA, Underwood A, Kenna DT, Brooks A, Kavaliunaite E, Kapatai G, Tewolde R, Aurora P, Dixon G. Whole-genome sequencing and epidemiological analysis do not provide evidence for cross-transmission of *mycobacterium abscessus* in a cohort of pediatric cystic fibrosis patients. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 1;60(7):1007-16. doi: 10.1093/cid/ciu967. Epub 2014 Dec 1.
- Huiberts A, Zweijpfenning SMH, Pennings LJ, Boeree MJ, van Ingen J, Magis-Escurra C, Hoefsloot W. Outcomes of hypertonic saline inhalation as a treatment modality in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2019 Jul 11;54(1). pii: 1802143. doi: 10.1183/13993003.02143-2018.
- Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, Nick JA, Sagel SD. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jan;11(1):36-44. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-310OC.
- Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Offredo C, Vu-Thien H, Fauroux B, Mariani P, Munck A, Bingen E, Guillemot D, Quesne G, Vincent V, Berche P,

- Gaillard JL. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3467-70.
- Tissot A, Thomas MF, Corris PA, Brodlie M. NonTuberculous Mycobacteria infection and lung transplantation in cystic fibrosis: a worldwide survey of clinical practice. *BMC Pulm Med.* 2018 May 22;18(1):86. doi: 10.1186/s12890-018-0635-3.
- Tortoli E, Kohl TA, Trovato A, Baldan R, Campana S, Cariani L, Colombo C, Costa D, Cristadoro S, Di Serio MC, Manca A, Pizzamiglio G, Rancoita PMV, Rossolini GM, Taccetti G, Teri A, Niemann S, Cirillo DM. Mycobacterium abscessus in patients with cystic fibrosis: low impact of inter-human transmission in Italy. *Eur Respir J.* 2017 Jul 13;50(1). pii: 1602525. doi:10.1183/13993003.02525-2016.
- Wallace RJ Jr, Meier A, Brown BA, et al. Genetic basis for clarithromycin resistance among isolates of Mycobacterium chelonae and Mycobacterium abscessus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(7):1676–1681.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
<i>M. abscessus</i>	NVK/NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT	-

Module 8 Behandeling van Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis

Uitgangsvraag

Wat is de meeste effectieve therapie voor Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA) bij patiënten met CF?

Inleiding

Allergische bronchopulmonale aspergillose is een overgevoeligheidsreactie op inhalatie van sporen van *Aspergillus fumigatus*, die met name bij mensen met astma en CF wordt gezien. De diagnostische criteria zijn voor astma en CF op een paar punten echter verschillend. Dit heeft ook te maken met het feit dat ongeveer 70% van alle patiënten met CF antilichamen in het bloed hebben die passen bij Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA). Dit betreft IgE specifiek voor *Aspergillus* (IgEasp) en IgG specifiek voor *Aspergillus* (IgGasp) (Agarwal, 2013). Slechts een klein deel van deze groep ontwikkelt klachten bij ABPA zoals hoesten en benauwdheid. Omdat deze klachten weinig specifiek zijn is het niet altijd duidelijk of zij door ABPA zelf, of door andere pathofysiologie worden veroorzaakt. Om deze redenen is de precieze indicatiestelling voor de behandeling van ABPA minder helder dan de criteria (zie schema) doet vermoeden.

Daarnaast is het ook niet duidelijk wat de beste behandelstrategie is: in sommige ziekenhuizen in Nederland wordt er gestart met corticosteroïden, terwijl andere ziekenhuizen starten met een combinatie van corticosteroïden en azolen. In een recente publicatie in Groot-Brittannië werd aan longartsen en kinderartsen gevraagd naar hun behandelstrategie bij ABPA. Ook hier bleek grote variatie (Boyle, 2018).

Patiënt factoren	Astma of CF
Klinische criteria	Bronchiectasis
MMB/immunologie	<u>Obligaat</u> zowel aan A als aan B moet worden voldaan A. Aspergillus skin test of verhoogd Aspergillus specifiek IgE (> 0.35 kUA/L) B. Verhoogd totaal IgE (>500 bij CF, > 1000 bij astma) <u>Ondersteunend</u> een van onderstaande moet geldig zijn C. Serum antilichamen: aspergillus IgG en/of precipitinen verhoogd D. Pulmonale verdichtingen E. Totaal eosinofielen zonder steroïden >500 cells <u>Kweken</u> De meerwaarde van kweek is de eventuele resistentie bepaling indien azolen therapie overwogen wordt.
Diagnose	A en B zijn obligaat. Indien daarbij een ondersteunend criterium positief is, kan van ABPA worden gesproken. Indien A positief is maar totaal IgE niet verhoogd is, spreekt met van AS of SAFS (aspergillus sensitisation/severe astma with fungal sensitisation).*

***Het stellen van de diagnose op deze criteria is niet per definitie een indicatie voor behandeling: immers er moeten ook klachten/symptomen zijn**

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de behandelingsresultaten van Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis bij patiënten met CF van de op dit moment gebruikte technieken?

- P (Patiënten):** patiënten met CF volwassenen en kinderen (apart analyseren, verschil in dosering) met allergische bronchopulmonale aspergillose, *Aspergillus fumigatus*;
- I (Interventie):** systemische steroïden (prednison, en/of antimycotica (itraconazol, voriconazol, posaconazol, amfotericine), omalizumab;

- C (Comparison):** placebo/ geen behandeling, of systemische steroïden of antimycotica (itraconazol, voriconazol, posaconazol), of omalizumab;
- O (Outcomes):** verbetering longfunctie (FEV₁ en reversibiliteit), hoestklachten, benauwdheid, kwaliteit van leven, labparameters (IgE, spec IgE, spec IgG, precipitines, eosinofielen, kweekuitslagen); bijwerkingen: nefrotoxiciteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 2 december 2017 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek studies gepubliceerd vanaf 1987 gericht op behandeling van patiënten met CF met allergische bronchopulmonale aspergillose met systemische steroïden of antimycotica. Deze search leverde bijna geen hits op, waarna besloten is om de zoekstrategie uit te breiden naar alle patiënten met allergische bronchopulmonale aspergillose. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 568 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials die systemische steroïden of antimycotica vergelijken met een placebobehandeling, geen behandeling of andere systemische steroïden of antimycotica en ten minste één van de volgende uitkomstmaten hanteren: verbetering longfunctie (FEV₁ en reversibiliteit), hoestklachten, benauwdheid, kwaliteit van leven, labparameters (IgE, spec IgE, spec IgG, precipitines, eosinofielen, kweekuitslagen); bijwerkingen: nefrotoxiciteit. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 23 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 6 studies definitief geselecteerd.

Drie systematische reviews (Elphick, 2016; Jat, 2015; Wark, 2004) en 3 RCT's (Agarwal, 2015; Agbetile, 2014; Voskamp, 2015) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Drie systematische reviews zijn geïnccludeerd, waarvan twee review studies patiënten met CF includeerden (Elphick, 2016; Jat, 2015). Elphick (2016) vond geen studies die voldeden aan de inclusiecriteria. Jat (2015) vond één niet-gepubliceerde studie in een trialregister, waarbij omalizumab injecties worden vergeleken met placebo. Deze studie is stopgezet, omdat er te weinig patiënten met CF waren die deel wilden nemen aan de studie. Uiteindelijk werden 14 patiënten geïnccludeerd. De review van Wark (2004) includeerde studies die antimycotica vergeleken met placebo of standaardbehandeling. Het was niet duidelijk of het een chronische of eerste behandeling van ABPA betrof. Studies met patiënten met CF werden geëxcludeerd. Wark (2004) includeerde 3 RCT's, met totaal 94 patiënten.

Naast de systematische reviews zijn 3 RCT's geïnccludeerd. Agarwal (2015) vergelijkt een hoge dosis prednisolon gedurende 6 weken met een gemiddelde dosis prednisolon bij 92 patiënten met astma. Voskamp (2015) vergelijkt omalizumab met placebo in een cross-over

trial met 13 astmapatiënten. Agbetile (2015) vergelijkt voriconazol met placebo bij 65 astmapatiënten.

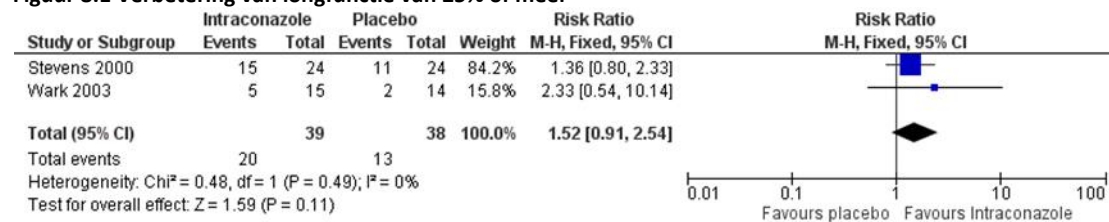
Resultaten

1. Longfunctie

1.1 Antimycotica versus placebo

De review van Wark (2004) vond 3 studies die de longfunctie rapporteerde, waarvan één studie met 10 patiënten geen significante verschillen vond in spirometrie tussen patiënten met ketoconazol en placebo (waardes niet gerapporteerd). De andere twee studies vonden geen significante verschillen in longfunctie tussen patiënten met itraconazol en placebo, zie figuur 8.1 (RR 1,52 (95% BI 0,91 tot 2,54)). De RCT van Agbetile (2014) vond geen significante verschillen tussen patiënten met voriconazol en placebo (waardes niet gerapporteerd).

Figuur 8.1 Verbetering van longfunctie van 25% of meer



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval. Bron: Wark, 2004

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is met drie niveaus verlaagd gezien het brede betrouwbaarheidsinterval, het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapolbaarheid naar patiënten met CF (indirectheid).

1.2 Hoge versus gemiddelde dosis prednisolon

Agarwal (2015) vond geen significante verschillen in longfunctie tussen 66 patiënten met een hoge of een gemiddelde dosis prednisolon in FEV₁ (gemiddeld verschil ten opzichte van baseline 0,27 versus 0,34; p=0,426) en FVC (gemiddeld verschil ten opzichte van baseline in beide groepen 0,37).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is met drie niveaus verlaagd gezien verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (de missende blinding van de allocatie van de behandelingen en bias door grote uitval), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapolbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

1.3 Omalizumab versus placebo

Voskamp (2015) vond geen significante verschillen in longfunctie bij 13 patiënten met omalizumab of placebo in FEV₁ (gemiddelde 1,98 (SD 0,85) versus 1,87 (SD 0,68); p=0,16) en FeNO (gemiddelde 17,1 (SD 11,5) versus 20,5 (SD 0,65); p=0,58).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is met drie niveaus verlaagd gezien de grote standaarddeviatie, het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapolbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

2. Exacerbaties

2.1 Antimycotica versus placebo

Agbetile (2014) rapporteerde geen significante verschillen in exacerbaties tussen 64 patiënten met voriconazol en placebo. Het gemiddelde aantal exacerbaties per persoon was respectievelijk 1,4 versus 3,0 en het gemiddelde aantal ernstige exacerbaties per persoon was 1,2 gedurende 12 maanden versus 2,5 exacerbaties in de 12 maanden vooraf aan de behandeling (p-waardes niet gerapporteerd).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat exacerbaties is met drie niveaus verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

2.2 Hoge versus gemiddelde dosis prednisolon

Agarwal (2015) rapporteerde geen significante verschillen in exacerbaties tussen 66 patiënten met een hoge of gemiddelde dosis prednisolon (40,9% versus 50%; $p=0,592$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat exacerbaties is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de missende blindering van de allocatie van de behandelingen en bias door grote uitval), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

2.3 Omalizumab versus placebo

In de cross-over studie met 13 patiënten van Voskamp (2015) hadden patiënten in de interventiegroep minder exacerbaties dan patiënten in de controlegroep (2 versus 12; $p=0,048$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat exacerbaties is met drie niveaus verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

3. Kwaliteit van leven

3.1 Antimycotica versus placebo

Eén studie in het review van Wark (2004) met 55 patiënten vond geen significante verschillen in kwaliteit van leven (geen cijfers gerapporteerd) tussen patiënten met itraconazol en placebo. Ook Agbetile (2014) rapporteerde geen significante verschillen in kwaliteit van leven tussen 64 patiënten met voriconazol of placebo (geen cijfers gerapporteerd).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

3.2 Omalizumab versus placebo

In de cross-over studie van Voskamp (2015) met 13 patiënten was de kwaliteit van leven niet significant verschillende tussen de omalizumab en de placebogroep (mediaan 0,88 (IQR 0,90) versus 1,21 (IQR 0,65); $p=0,58$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

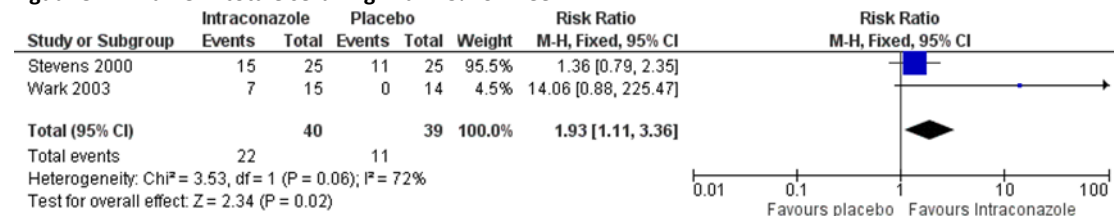
4. Labparameters

4.1 IgE

4.1.1 Antimycotica versus placebo

De review van Wark (2004) vond 3 studies die serum totale IgE rapporteerde. Eén studie met 10 patiënten vond een significante afname na 12 maanden ($p < 0,05$) in de groep patiënten met ketoconazol terwijl de IgE toenam in de placebogroep (waardes niet gerapporteerd). Twee studies met totaal 79 patiënten vonden dat de totale serum IgE bij patiënten met intraconazol vaker met 25% of meer afnam dan patiënten in de placebogroep, zie figuur 8.2 (RR 1,93 (95% BI 1,11 tot 3,3))). Er was sprake van een substantiële mate van heterogeniteit (I^2 72%).

Figuur 8.2 Afname in totale serum IgE van 25% of meer



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval. Bron: Wark, 2004

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IgE is met drie niveaus verlaagd gezien het grote betrouwbaarheidsinterval, het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie, verlaging met twee niveaus) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid, verlaging met één niveau).

4.1.2 Hoge versus gemiddelde dosis prednisolon

Agarwal (2015) toonde een significant hogere procentuele afname van IgE na behandeling met hoge dosis prednisolon ($n=32$) ten opzichte van een gemiddelde dosis ($n=34$) (43,8% versus 11,8%, $p=0,025$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IgE is met drie niveaus verlaagd gezien verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (bias door grote uitval), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

4.2 IgG antilichamen

4.2.1 Antimycotica versus placebo

De review van Wark (2004) vond 1 studie die IgG antilichamen rapporteerde bij 10 patiënten. Het gebruik van ketoconazol resulteerde in een afname van specifieke IgG antilichamen van 40% versus 0% in de placebo groep ($p < 0,05$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat IgG is met drie niveaus verlaagd gezien verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie, met twee niveaus verlaagd) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid, met één niveau verlaagd).

4.3 Eosinofielen in het sputum

4.3.1 Antimycotica versus placebo

De review van Wark (2004) vond 1 studie die eosinofielen in het sputum rapporteerde bij 29 patiënten. Het gebruik van itraconazol resulteerde in een afname van eosinofielen in het sputum van 35% (95% BI 20 tot 40% afname) versus geen afname in de placebogroep (95% BI 66% afname tot 30% toename).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat eosinofielen in het sputum is met drie niveaus verlaagd gezien het grote betrouwbaarheidsinterval, het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

5. Bijwerkingen

5.1 Hoge versus gemiddelde dosis prednisolon

Agarwal (2015) vond dat patiënten met een hoge dosis prednisolon vaker het Cushing syndroom hadden dan patiënten met een gemiddelde dosis (79,6% versus 29,2%; $p < 0,001$) (totaal 66 patiënten).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Cushing syndroom is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (de missende blinding van de allocatie van de behandelingen en bias door grote uitval), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de extrapoleerbaarheid van astma naar patiënten met CF (indirectheid).

Conclusies

De conclusies zijn getrokken op basis van studies van patiënten met astma, en niet CF. Om deze reden zijn alle conclusies ten minste met één niveau verlaagd wegens indirectheid.

1. Longfunctie

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect van antimycotica in vergelijking met placebo is op de longfunctie bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Agbetile, 2014; Wark, 2004)</i>
Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect van de dosis van prednisolon is op de longfunctie bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Agarwal, 2015)</i>
Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect van omalizumab in vergelijking met placebo is op de longfunctie bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Voskamp, 2015)</i>

2. Exacerbaties

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect van antimycotica in vergelijking met placebo is op exacerbaties bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Agbetile, 2014)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect van de dosis van prednisolon is op exacerbaties bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Agarwal, 2015)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het gebruik van omalizumab zou het aantal exacerbaties enigszins kunnen verminderen ten opzichte van placebo bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Voskamp, 2015)</i>
------------------------	---

3. Kwaliteit van leven

Zeer laag GRADE	Het gebruik van antimycotica lijkt de kwaliteit van leven niet te verbeteren ten opzichte van placebo bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Wark, 2004)</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	Het gebruik van omalizumab lijkt de kwaliteit van leven niet te verbeteren ten opzichte van placebo bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Voskamp, 2015)</i>
------------------------	--

4. Labparameters

Zeer laag GRADE	Het gebruik van antimycotica zou het serum totale IgE enigszins kunnen verlagen ten opzichte van placebo bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Wark, 2004)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Een hoge dosis prednisolon zou IgE enigszins kunnen verlagen ten opzichte van een gemiddelde dosering bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Agarwal, 2015)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het gebruik van ketoconazol zou specifieke IgG antilichamen enigszins kunnen verlagen ten opzichte van placebo bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Wark, 2004)</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het gebruik van itraconazol lijkt de eosinofielen in het sputum enigszins te kunnen verlagen ten opzichte van placebo bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Wark, 2004)</i>
------------------------	---

5. Bijwerkingen

Zeer laag GRADE	Een hoge dosering prednisolon kan het risico op het optreden van het Cushing syndroom enigszins verhogen ten opzichte van een gemiddelde dosering bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Agarwal, 2015)</i>
------------------------	--

Overwegingen

Uit bovenstaand overzicht blijkt dat er zeer weinig onderbouwing uit klinische gerandomiseerde trials is voor het te kiezen therapeutische beleid bij ABPA.

Pathofysiologische argumenten zijn mogelijk de sterkste argumenten voor behandeling met enerzijds corticosteroïden en anderzijds azolen. Een regime van 0,5 mg/kg/dag (voor volwassenen) en 1 tot 2 mg/kg/dag (voor kinderen) gedurende 1 tot 2 weken wordt aanbevolen. Vervolgens kan langzaam worden afgebouwd op geleide van klachten en kliniek (bijvoorbeeld halveren van de dosis elke 2 weken). Alhoewel er geen gerandomiseerde studie is gedaan zijn er wel case series beschreven over de effectiviteit van methylprednisolon in de behandeling van ABPA.

Indien een patiënt binnen een jaar recidiveert, kan gekozen worden voor toevoeging van azolen. Hierbij is itraconazol vooralsnog eerste keus (orale drank, start op 2 dd 200 mg) Het bijwerkingenprofiel of therapieontrouw bij de onaangename inname van itraconazol kan aanleiding zijn voor een keuze voor voriconazol of posaconazol. Twee punten van aandacht zijn hierbij van belang: allereerst alertheid op adequate spiegels van azolen bij comediatie (onder andere Orkambi®), ten tweede alertheid op de toenemende resistentie voor azolen in Nederland. De mogelijkheid van amfoB inhalaties met amfotericine B kan dan - bij wijze van profylaxe - worden overwogen.

Studies waarbij omalizumab als eerste keus behandeling en/of als steroïdsparende ondersteuning van de behandeling zijn nog onvoldoende verricht. Een behandeling met omalizumab (750 mg) maandelijks valt desondanks te overwegen wanneer in samenspraak met de patiënt de bijwerkingen van (hoge dosis) corticosteroïden op de korte (CFRD) en lange termijn (osteoporose, Cushing, gewichtstoename) opwegen tegen de onbekende effecten van omalizumab.

De laatste jaren heeft het bewustzijn terrein gewonnen dat er overlap bestaat tussen de diagnose ABPA en chronische pulmonale aspergillose al dan niet met subacute invasieve episodes. Het actief blijven monitoren van deze patiënten op kliniek, serologische kenmerken en beeldvorming kan behulpzaam zijn hier verder inzicht in te krijgen.

Aanbevelingen

Behandel een patiënt met CF met allergische bronchopulmonale aspergillose primair met systemische corticosteroïden, al dan niet gecombineerd met een azol.

Indien behandeling met een azol wordt overwogen, dient vooraf een resistentiebepaling met betrekking tot azolen te worden verricht om zo nodig de behandeling aan te passen.

Let op bij het gebruik van CYP3A4-beïnvloeders, zoals ivacaftor, deze kunnen interacteren met azolen.

Literatuur

- Agarwal, R., et al., Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2013. 43: p. 850-73.
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al; ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy 2013; 43 (8) 850-873
- Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, Singh Sehgal I, Garg M, Saikia B, Behera D, Chakrabarti A. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):490-8. doi: 10.1183/13993003.01475-2015.
- Agarwal, R., Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest, 2009. 135: p. 805-26.
- Agbetile J, Bourne M, Fairs A, Hargadon B, Desai D, Broad C, Morley J, Bradding P, Brightling CE, Green RH, Haldar P, Pashley CH, Pavord ID, Wardlaw AJ. Effectiveness of voriconazole in the treatment of Aspergillus fumigatus-associated asthma (EVITA3 study). J Allergy Clin Immunol. 2014 Jul;134(1):33-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.050.
- Boyle m, J E Moore, J L Whitehouse, D Bilton, DG Downey. The diagnosis and management of respiratory tract fungal infection in cystic fibrosis: A UK survey of current practice. 15 March 2018. Medical Mycology, myy014, <https://doi.org/10.1093/mmy/myy014>
- Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 8;11:CD002204.
- Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 4;(11):CD010288. doi: 10.1002/14651858.CD010288.pub3.
- Stevens, D.A., et al., Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis, 2003. 37 Suppl 3: p. S225-64.
- Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, Douglass JA. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Mar-Apr;3(2):192-9. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.008.
- Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001108.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling ABPA	NVALT, NVK	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVALT / NVK	Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen voor behandeling ABPA*

**Op korte termijn zijn er geen studies te verwachten. Mogelijk dat uit de behandeling van chronische pulmonale aspergillose nieuwe inzichten komen.*

Module 9 Gebruik antibioticagevoeligheidstesten bij een longinfectie met *P. aeruginosa*

Uitgangsvraag

In hoeverre zijn antibioticagevoeligheidstesten bij een longinfectie met *P. aeruginosa* in het laboratorium bij CF patiënten nuttig?

Inleiding

Metten van gevoeligheid van antibiotica gebeurt nu standaard bij elk controle (kweek) en bij een exacerbatie. De toegevoegde waarde van een dergelijke test is onbekend. Bij deze testen zijn er extra technische valkuilen die met name bij CF patiënten spelen, waardoor interpretatie extra lastig is. In de dagelijkse praktijk, is de uitslag van een antibiotica gevoeligheidstest wel mede bepalend voor de behandeling.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Is de effectiviteit van antibiotica (voor pulmonale exacerbaties) bij CF patiënten groter als je antibiotica gevoeligheidstesten uitvoert in het laboratorium, vergeleken met geen antibiotica gevoeligheidstesten?

- P** (Patiënten): CF patiënten waarbij de luchtwegen met *Pseudomonas aeruginosa* zijn gekoloniseerd;
I (Interventie): antibiotica gevoeligheidstest;
C (Comparison): geen antibiotica gevoeligheidstest of waarbij geen rekening gehouden is met de uitkomst bij behandeling;
O (Outcomes): verbetering longfunctie (FEV₁), klinisch herstel; duur behandeling.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 10 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische literatuurreviews, RCT's en vergelijkend observationeel onderzoek over antibiotica gevoeligheidstesten bij patiënten met CF. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 155 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, RCT's of vergelijkende observationele studies die voldeden aan de PICO criteria. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Beide waren retrospectieve studies, waarbij werd gekeken naar associaties tussen antibioticagevoeligheidstesten en klinische uitkomsten op de longfunctie, echter de studies hadden niet duidelijk twee vergelijkende groepen zoals in de PICO aangegeven. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies en resultaten

Smith (2003) presenteerde resultaten van een retrospectieve analyse uit de placebogroep van een klinische fase 3 trial voor tobramycine inhalatie met CF patiënten die chronisch geïnfecteerd waren met *P. aeruginosa*. Leeftijd van de patiënten is niet vermeld. 77 van de 262 patiënten had een exacerbatie tijdens de studieperiode waarvoor antibiotica therapie werd gegeven (IV tobramycine en ceftazidim). De gevoeligheid voor ceftazidim en tobramycine werd bepaald bij baseline van de studie met behulp van bouillon dilutie.

FEV₁ voorspeld werd gemeten voor het starten en na het stoppen met antibiotica.

De gemiddelde verandering in FEV₁ voorspeld was 17,7% onder alle patiënten. Er was geen correlatie tussen de gevoeligheid van de *P. aeruginosa* en de klinische response op de longfunctie gevonden (Smith, 2003).

Hurley (2012) presenteerde resultaten van retrospectieve data van kinderen uit één CF-centrum in de UK. In totaal ontvingen 52 patiënten, 103 antibiotica kuren voor *P. aeruginosa*. Dit ging om patiënten met een chronische pulmonaire infectie met *P. aeruginosa* (> 50% van de maanden hadden een positieve kweek in de afgelopen 12 maanden). In 94/103 gevallen werd een antibiotica gevoeligheidstest uitgevoerd, volgens protocol. In respectievelijk 33%, 44,7% en 16,5% van de testen was *P. aeruginosa* gevoelig, gedeeltelijk gevoelig en compleet resistent voor de antibiotica. Echter, de antibiotica voorschriften werden nooit veranderd naar aanleiding van de gevoeligheidstesten. Er werd geen significante associatie gevonden tussen verandering in FEV₁ (p=0,54), verandering in BMI (p=0,12) of tijd tot volgende exacerbatie (p=0,66) en de overeenstemming tussen antibiotica gevoeligheid en de voorgeschreven antibiotica (Hurley 2012).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationele studies begint 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie (FEV₁) is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Conclusie

Ze er laag GRADE	Het is onzeker of er een associatie is tussen de verandering in FEV ₁ voorspeld en het gebruik van de resultaten van antibioticagevoeligheidstesten bij CF patiënten met een <i>P. aeruginosa</i> infectie. <i>Bronnen: (Smith, 2003; Hurley, 2012)</i>
-------------------------------------	---

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs en balans tussen voor- en nadelen

Er zijn weinig tot geen studies die het resultaat van een antibioticagevoeligheidstesten voor *P. aeruginosa* evalueren bij patiënten met CF. De conclusies uit de twee retrospectieve studies van Smith (2003) en Hurley (2012) laten geen relatie zien tussen het gebruik van antibiotica gevoeligheidstesten op klinische uitkomsten. Echter door de zeer lage bewijskracht zijn deze conclusies zeer onzeker en beiden waren gefocust op chronische *P. aeruginosa* infecties.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Niet relevant.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Ondanks dat de informatie mogelijk van beperkte waarde is en associatie met een klinische uitkomst niet kan worden gevonden in de literatuur, heeft de behandelaar wel mogelijk wel behoefte aan informatie die zijn keuze van behandeling kan sturen. Gevoeligheidstesten voor *P. aeruginosa* zijn van beperkte waarde omdat de relatie tussen in-vitro en in-vivo gevoeligheid voor pseudomonas beperkt is. Om veranderingen in het resistentiepatroon op te sporen, die mogelijke klinische consequenties hebben, is minimaal één gevoeligheidstest per jaar van belang.

Kosten

Het meten van gevoeligheid van de micro-organismen is het kostbaarste onderdeel van een kweek. Echter, in het laboratorium wordt in principe pas een gevoeligheidstest gedaan als een micro-organisme als klinisch relevant wordt beschouwd. Een sputumkweek zonder gevoeligheidstest is geen voor de hand liggende mogelijkheid. De kosten van een kweek in relatie tot de kosten van opname voor een ineffectieve behandeling zijn laag.

Haalbaarheid

Het is wenselijk dat gevoeligheidstesten in een goed geroutineerd laboratorium worden uitgevoerd met specifieke kennis op dit gebied, gelieerd aan een CF-centrum.

Aanbeveling

Verricht minimaal één keer per jaar een antibioticagevoeligheidstest voor <i>P. aeruginosa</i> , en/of bij klinische achteruitgang of bij een eradicatiepoging.

Literatuur

Hurley MN, Ariff AH, Bertenshaw C, Bhatt J, Smyth AR. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012 Jul;11(4):288-92. doi: 10.1016/j.jcf.2012.02.006. Epub 2012 Mar 20.

Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, Ramsey B, Burns JL. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. Chest. 2003 May;123(5):1495-502.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Antibiotica gevoeligheidstesten	NVK/NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT	-

Module 10 Exacerbaties

Uitgangsvragen

1. Hoelang moeten CF patiënten worden behandeld voor een exacerbatie (orale en intraveneuze antibiotica)?
2. Na hoeveel dagen behandeling met antibiotica besluit je dat de behandeling niet succesvol is? (orale en intraveneuze antibiotica)?
3. Wat is de toegevoegde waarde om patiënten met CF naast of in aansluiting op de antibiotica ook met corticosteroïden te behandelen bij een exacerbatie?

Inleiding

Pulmonale betrokkenheid bij CF wordt gekenmerkt door perioden van stabiliteit, afgewisseld met episoden van klinische achteruitgang, welke ook wel pulmonale exacerbaties worden genoemd. Ten aanzien van de definitie van een pulmonale exacerbatie bestaat geen consensus, echter wordt deze episode gekenmerkt door een acute verslechtering van symptomen vaak in combinatie met een achteruitgang in longfunctie. Kenmerken van een exacerbatie kunnen zijn een toename van hoesten, sputum productie, kortademigheid, thoracale pijn, verlies van eetlust, afname van gewicht en afname van de longfunctie. Behandeling van een pulmonale exacerbatie vereist meestal antibiotica, indien mogelijk oraal bij milde exacerbaties. Echter, meestal zijn intraveneuze antibiotica noodzakelijk. Voor de plaats van inhalatie antibiotica tijdens een pulmonale exacerbatie bestaat momenteel weinig bewijs. De keus van antibiotica is afhankelijk van verschillende factoren; onder andere de soort verwekker, antibioticaresistentie, allergieën, eerdere respons, maar ook persoonlijke voorkeuren van patiënt en behandelaars. Over het al dan niet starten met antibiotica, het tijdstip van starten en de keuze voor orale of intraveneuze antibiotica staat geen uitspraak in de ECFS consensus richtlijn (Castellani, 2018).

CF patiënten met een pulmonale exacerbatie worden meestal behandeld met intraveneuze antibiotica met een gebruikelijke behandelduur tussen de 10 en 21 dagen, waarbij veel praktijkvariatie bestaat. De optimale behandelduur is vooralsnog niet goed omgeschreven. Eindpunten voor de behandeling kunnen bijvoorbeeld zijn: verbetering in longfunctie, verbetering in saturatie, verbetering in gewicht, afname van inflammatie, vermindering van sputum en verbetering van klinische symptomen.

Consensus bestaat dat behandeling langer dan drie weken niet zinvol is, behalve in uitzonderlijke gevallen zoals bij multiresistente organismen. Een kortere behandelduur verhoogt het risico op onvoldoende klaren van een pulmonale infectie met als gevolg verdere longschade en eerder recidief. Een langere behandelduur zorgt voor hogere kosten en wordt vaak minder geaccepteerd door patiënten. Daarnaast geeft een langere behandelduur een verhoogd risico op resistentie, het ontwikkelen van allergieën en toxische schade van de antibiotica. In de praktijk wordt er momenteel doorgedaan met behandeling tot aan klinische verbetering en herstel van longfunctie. Mocht dit niet optreden, dan wordt het antibiotica regime aangepast. Hiervoor kan ook worden gekozen vanwege een andere reden, zoals wanneer een andere verwekker wordt gekweekt.

De resultaten van behandeling van pulmonale exacerbaties van CF met antibiotica zijn vaak goed, maar ook wordt soms een onvoldoende verbetering gezien van klachten of longfunctie en is er in een aanzienlijk percentage van de gevallen (25%) geen volledig herstel van de longfunctie naar het niveau van voor de exacerbatie (Sanders, 2010). Bij deze patiënten wordt, naast heroverweging van de oorzaak van de exacerbatie (bijvoorbeeld virussen, atypische Mycobacteriën, andere bacteriën), door behandelaars soms gekozen voor een

adjuvansbehandeling met systemische steroïden (bijvoorbeeld Prednison, 1 tot 2 mg/kg/dag). De indicatie voor behandeling met corticosteroïden en de effectiviteit ervan zijn onduidelijk.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een behandelduur korter dan 14 dagen met intraveneuze of orale antibiotica vergeleken met een behandelduur van 14 dagen met intraveneuze of orale antibiotica bij CF patiënten met een pulmonale exacerbatie.

- P** (Patiënten): patiënten met CF en exacerbaties ;
I (Interventie): elke andere duur dan 14 dagen (intraveneuze of orale) antibiotica behandeling;
C (Comparison): 14 dagen kuur met (intraveneuze) antibiotica behandeling;
O (Outcomes): Longfunctie (absolute verandering or % veranderinge vergeleken met baseline waardes), frequentie van exacerbaties, tijd tot volgende exacernatie, Time to next exacerbation, fallen van behandeling (klinische achteruitgang tijdens behandeling, noodzaak voor switch antibioticum), voedingsstatus, bijwerkingen, kwaliteit van leven, kosten, mortaliteit.

2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een aanvullende behandeling met corticosteroïden ten opzichte van alleen antibiotica bij patiënten met CF bij een exacerbatie?

- P** (Patiënten): patiënten met CF en exacerbaties en antibioticagebruik;
I (Interventie): systemische corticosteroïden + standaardbehandeling;
C (Comparison): alleen antibiotica;
O (Outcomes): longfunctie, sputummarkers van inflammatie, symptomen, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte longfunctie een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en symptomen, sputummarkers en bijwerkingen en overige uitkomstmaten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de uitgangsvragen over duur van behandeling is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 1 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies die het effect van kortdurende met langdurende antibiotica behandeling vergeleken op de uitkomsten longfunctie, frequentie van pulmonale exacerbatie, falen van de behandeling, veranderingen in nutritionele status, bijwerkingen, kwaliteit van leven en kosten bij CF patiënten met pulmonale exacerbaties. De literatuurzoekactie leverde 291 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (1) systematische reviews, gerandomiseerde trials of observationele studies, (2) CF patiënten behandeld met intraveneuze of orale antibiotica voor pulmonale exacerbaties, (3) vergelijking van kortdurende (< 14 dagen) met langdurende (> 14 dagen) behandeling, (4) presenteert data voor relevante uitkomsten, en (5) gepubliceerd in of na 1987 in het Engels of Nederlands. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na

raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en zeven studies definitief geselecteerd.

Zeven studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Voor de uitgangsvragen over corticosteroiden is in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) op 22 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials over de behandeling van corticosteroiden bij patiënten met een exacerbatie en CF. De literatuurzoekactie leverde 248 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials die voldeden aan de PICO zoals hierboven beschreven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeven studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zes studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studies definitief geselecteerd. Eén studie werd handmatig toegevoegd, deze werd niet gevonden met de zoekstrategie omdat exacerbaties niet werden genoemd, echter na raadpleging van de full-tekst bleek het wel om een populatie te gaan die exacerbaties had.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Beide zoekverantwoordingen zijn weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies duur behandeling

In de Cochrane review van Plummer (2016) werd gezocht naar gerandomiseerde studies die het effect van de duur van intraveneuze antibiotica behandeling onderzocht op longfunctie, bijwerkingen, kwaliteit van leven, verandering in nutritionele status, tijd tot de volgende exacerbatie, kosten en falen van de behandeling. De systematische search werd uitgevoerd in de Cystic Fibrosis Trials Register, welke bestaat uit elektronische searches van de Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE (tot 1995) en een handmatige search van twee tijdschriften (Pediatric Pulmonology en Journal of Cystic Fibrosis). Ongepubliceerde studies werden geïdentificeerd door abstract boeken van drie CF congressen (International Cystic Fibrosis Conference; European Cystic Fibrosis Conference and the North American Cystic Fibrosis Conference) te doorzoeken. De zoekopdracht leverde echter geen relevante studies op. Daarom wordt deze review niet meegenomen in onderstaande analyse.

Waters (2015) publiceerde een retrospectieve cohort studie van de Toronto CF Database waarin 253 CF patiënten met in totaal 538 pulmonale exacerbaties werden gevolgd tussen 1997 en 2012. De studie onderzocht de associatie tussen duur van de antibiotica behandeling (> 14 dagen versus ≤ 14 dagen) en verandering in longfunctie van dag 14 van de behandeling tot follow-up uitgedrukt als voorspeld percentage forced expiratory volume in 1 seconde (FEV₁). De mediaan leeftijd op het moment van de exacerbatie was 18,2 jaar (interkwartiel range: 13,0, 29,7), 53,4% was vrouw en de mediaan FEV₁ op baseline was 57,7 (interkwartiel range: 42,6, 71,6).

Heltshe (2016) publiceerde een prospectieve observationele studie van CF patiënten (≥ 10 jaar) die met intraveneuze antibiotica behandeld werden voor pulmonale exacerbaties. De steekproef bestond uit 123 deelnemers. De gemiddelde leeftijd was $21,1 \pm 10,2$ jaar, 60% was vrouw en 39,8% had een baseline FEV₁ van < 50 . De associaties tussen behandelduur en de uitkomsten falen van de behandeling en tijd tot antibioticabehandeling voor een nieuwe exacerbatie werden met respectievelijk logistische regressie en cox regressie modellen geanalyseerd. De volgende groepen werden vergeleken: 10 tot 14 dagen ($n=47$) versus < 10 dagen ($n=20$) en > 14 dagen ($n=56$) versus < 10 dagen. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als minder dan 10% herstel in FEV₁ gedurende de behandeling. Een exacerbatie werd beschouwd als een nieuwe event wanneer de antibioticabehandeling meer dan 7 dagen na beëindiging van de vorige kuur werd gestart.

In een observationele studie van VanDevanter (2016) werd gebruik gemaakt van data van de US CF Foundation Patient Registry (CFFPR). De steekproef omvatte 13579 CF patiënten. De selectiecriteria waren: (1) ten minste één keer behandeld werden met intraveneuze antibiotica voor pulmonale exacerbaties vanaf 1 januari 2010, (2) rapportage van minimaal één extra bezoek aan de kliniek of overlijden voor 31 december 2013, en (3) rapportage van klinische complicaties in het jaar van de exacerbatie. Exacerbaties en kliniekbezoeken na longtransplantaties werden uitgesloten van de analyse. De associatie tussen behandelduur van de index antibioticakuur en de kans op starten van een nieuwe antibioticakuur (≥ 7 en ≤ 30 dagen na beëindiging van de index kuur) werd geanalyseerd met logistische regressie. Behandelduur werd geclassificeerd als 1 tot 4 dagen, 5 tot 8 dagen, 9 tot 12 dagen, 13 tot 16 dagen, 17 tot 22 dagen en ≥ 23 dagen, waarbij 13 tot 16 dagen als de referentiecategorie werd genomen. In de analyse werd gecorrigeerd voor ziekenhuisopname, aantal behandelde exacerbaties in het voorgaande jaar, longfunctie, geslacht, rookgedrag, zuurstofbehandeling, niet-invasieve ventilatie en co-morbiditeiten (bijvoorbeeld allergische bronchopulmonale aspergillosis, sinusitis en glucose tolerantie).

In een observationele studie van Sequeiros (2012) werden CF patiënten behandeld voor pulmonale exacerbaties gedurende 1 jaar gevolgd. Data werden gehaald uit de medische dossiers. Volwassen CF patiënten werden geïnccludeerd indien zij de volledige behandeling ontvingen in de CF kliniek en behandeld werden met intraveneuze antibiotica voor pulmonale exacerbaties. Patiënten behandeld met orale antibiotica, geïnfecteerd met *Burkholderia cepacia* complex of longtransplantatie werden geëxcludeerd. De studie onderzocht of verlenging van antibiotica zou leiden tot betere uitkomsten. De 58 deelnemers hadden in totaal 168 exacerbaties. Exacerbaties werden verdeeld in een groep waarin exacerbaties gedurende 14 dagen behandeld werden (129 events) en een groep waarin deelnemers langer dan 14 dagen behandeling nodig hadden (39 events). De gemiddelde leeftijd was $25,2 \pm 6,6$ jaar in groep 1 en $27,5 \pm 6,9$ jaar in groep 2. Respectievelijk 52,8% en 43,6% waren vrouw. De uitkomsten werden gemeten als verandering in longfunctie (FEV₁), verandering in BMI en tijd tot een nieuwe exacerbatie (gemeten van eind van de behandeling tot start van een nieuwe behandeling). Verschillen tussen de groepen werden getoetst met de t-test (FEV₁ en BMI) en Mann-Whitney U test (tijd tot nieuwe exacerbatie).

In een secundaire data-analyse van een multicenter gerandomiseerde trial onderzocht VanDevanter (2010) de associatie tussen behandelduur en longfunctie in CF patiënten behandeld voor pulmonale exacerbaties. De trial vergeleek behandeling met intraveneuze ceftazidime plus tobramycine (cefta/tobra) met behandeling met meropenem plus tobramycine (mero/tobra) voor acute pulmonale exacerbaties. De behandelduur werd bepaald door de individuele onderzoeker en was gebaseerd op hun toenmalige standaard

voor exacerbatie management. Uit de originele steekproef werden 95 deelnemers geselecteerd die bij de start van de behandeling (dag 0) de spirometrietest hadden gedaan en vier of meer dagen achtereen behandeld werden met mero/tobra (n=45) of cefta/tobra (n=50). Op baseline had 40% een $FEV_1 < 40\%$. De gemiddelde behandelduur was $12,6 \pm 3,2$ dagen (range 4 tot 17 dagen). De mate van herstel in longfunctie werd afgezet tegen de behandelduur. Daarbij werd herstel gedefinieerd als de piek (maximale) verbetering in FEV_1 waarde ten opzichte van dag 0 gedurende de behandelperiode. Een behandelduur van 9 tot 13 dagen (n=43) werd vergeleken met een behandelduur van 14+ dagen (n=42).

In een retrospectief observationeel onderzoek van Collaco (2010) werd onderzocht of kortdurende antibiotica behandeling dezelfde uitkomsten gaf als langdurige antibiotica behandeling bij CF patiënten behandeld voor pulmonale exacerbaties. Er werd gebruik gemaakt van data van de US Cystic Fibrosis Twin-Sibling Study en aangevuld met data van de CFF Patient Registry. Alleen data van patiënten met exacerbaties die 42 dagen of korter duurden en plaatsvonden tussen januari 2003 en november 2007 werden meegenomen in de analyse. De steekproef bestond uit 479 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van $19,4 \pm 8,3$ jaar, 47,4% was man en het gemiddelde aantal antibioticakuren per deelnemer was $2,7 \pm 2,4$. De verandering in longfunctie (FEV_1) gedurende en na de behandeling werd gemeten voor deelnemers in de volgende groepen naar behandelduur: 0 tot 7 dagen (n=100), 7 tot 14 dagen (n=596), 14 tot 21 dagen (n=387), 21 tot 28 dagen (n=127) en > 28 dagen (n=68).

Resultaten duur behandeling

Longfunctie

In de retrospectieve cohort studie van Waters (2015) werd de associatie tussen duur van antibiotica behandeling (> 14 dagen versus ≤ 14 dagen) en verandering in longfunctie onderzocht in 253 CF patiënten met in totaal 538 pulmonale exacerbaties. In het univariabele model was de behandelduur significant geassocieerd met zowel de absolute FEV_1 respons (regressie coëfficiënt: 2,3, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,8, 3,7) als de relatieve FEV_1 respons (regressie coëfficiënt: 5,7, 95%BI: 2,4, 8,9). Ook na correctie voor FEV_1 waarden voorafgaand aan de behandeling en methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) status bleven beide associaties statistisch significant (absolute FEV_1 respons: regressie coëfficiënt: 1,8, 95% BI: 0,3, 3,3; relatieve FEV_1 respons: regressie coëfficiënt: 3,8, 95%BI: 0,8, 6,8) (Waters, 2015). Deze bevindingen suggereren dat de kortere behandelduur geassocieerd was met een grotere verbetering in longfunctie vanaf de start van de behandeling ten opzichte van een langere behandelduur.

In de observationele studie van Sequieros (2012) werden deelnemers met een behandelduur van > 14 dagen gevolgd op longfunctie 14, 21 en 28 dagen na start van de behandeling. De gemiddelde longfunctie bleef stabiel op 21 en 28 dagen ten opzichte van dag 14 (gemiddelde (SEM) op dag 14: 1,51 (0,12), dag 21: 1,54 (0,13) en dag 28: 1,39 (0,19), t-test p-waarde is niet genoteerd). Er werd geen vergelijking gemaakt met de groep die 14 dagen behandeld werd.

In de secundaire data-analyse van de gerandomiseerde trial van VanDevanter (2010) werd de mate van herstel in longfunctie afgezet tegen de behandelduur. De gemiddelde verbetering in longfunctie verschilde niet significant bij een behandelduur van ≥ 14 dagen (n=42, gemiddeld herstel: $0,50 \pm 0,38$) ten opzichte van een behandelduur van 9 tot 13 dagen (n=43, gemiddeld herstel: $0,62 \pm 0,43$, $p=0,17$) (VanDevanter 2010).

In de retrospectieve studie van Collaco (2010) werd de longfunctie (gemiddelde FEV_1) gemeten gedurende en na de behandeling. Na afloop van de behandeling was de FEV_1 lager

naarmate de duur van de behandeling langer was (gemiddelde (95%BI) FEV₁ op 0 tot 7 dagen: 70,9 (65,7, 76,2), 8 tot 14 dagen: 67,6 (65,7, 69,4), 15 tot 21 dagen: 62,6 (60,3, 64,9), 22 tot 28 dagen: 60,2 (56,5, 63,9) en > 28 dagen: 55,2 (50,1, 60,2); de verschillen tussen groepen werden niet getoetst). Echter, de groepen met langere behandelduur hadden ook gemiddeld lagere FEV₁ waarden voorafgaand aan de behandeling en bij de start van de behandeling. In een regressiemodel waarin werd getoetst werd welke factoren bijdragen aan de verandering in longfunctie van baseline tot stabiel niveau na de behandeling blijkt dat de behandelduur geassocieerd met een grotere achteruitgang in FEV₁, ook na correctie voor geslacht, leeftijd, baseline FEV₁ en daling in FEV₁ voorafgaand aan de behandeling (regressie coëfficiënt: -0,15, p=0,001) (Collaco, 2010).

Frequentie van pulmonale exacerbaties

Er zijn geen studies die relevante data publiceerden voor de uitkomst frequentie van pulmonale exacerbatie

(Tijd tot) volgende exacerbatie

In de prospectieve studie van Heltshe (2016) werd de associatie tussen behandelduur en tijd tot behandeling voor een volgende exacerbatie geanalyseerd met cox regressie. Langere behandelduur was geassocieerd met een kortere tijd tot volgende exacerbatie (10 tot 14 dagen versus < 10 dagen: Hazard Ratio (HR): 0,5, 95%BI: 0,3, 0,9; > 14 dagen versus < 10 dagen: HR: 0,4, 95%BI: 0,2, 0,7) (Heltshe, 2016).

In de observationele studie van VanDevanter (2016) werd de associatie tussen behandelduur en behandeling voor een volgende exacerbatie geanalyseerd met logistische regressie. Ten opzichte van een behandelduur van 13 tot 16 dagen, was het risico op een volgende exacerbatie groter voor behandelduren van 1 tot 4 dagen (OR: 1,9, 95%BI: 1,5, 2,5), 5 tot 8 dagen (OR: 1,6, 95%BI: 1,2, 2,0) en ≥ 23 dagen (OR: 1,5, 95%BI: 1,1, 1,9). Het risico op een volgende exacerbatie verschilde niet significant bij een behandelduur van 9 tot 12 dagen (OR: 0,8, 95%BI: 0,6, 1,0) of 17 tot 22 dagen (OR: 1,1, 95%BI: 0,9, 1,4) van een behandelduur van 13 tot 16 dagen (VanDevanter 2016).

In de observationele studie van Sequieros (2012) werden deelnemers met een behandelduur van 14 dagen vergeleken met deelnemers met een behandelduur van > 14 dagen op tijd tot volgende exacerbatie. Er werd geen significant verschil gevonden in tijd (in dagen) tot de volgende exacerbatie tussen de groepen (mediaan (interkwartielrange) in tijd tot volgende behandeling bij een behandelduur van 14 dagen: 90 (6 tot 365); > 14 dagen: 77 (12 tot 365); Mann-Whitney U test p=0,50) (Sequieros, 2012).

Falen van de behandeling

In de prospectieve studie van Heltshe (2016) werd de associatie tussen behandelduur en falen van de behandeling (< 10% herstel in FEV₁) geanalyseerd. Ten opzichte van een behandelduur van < 10 dagen was de kans op het falen van de behandeling niet statistisch significant hoger voor een behandelduur van 10 tot 14 dagen, maar was deze wel statistisch significant hoger voor een behandelduur van > 14 dagen (p=0,02, data niet gepresenteerd, Heltshe, 2016).

Veranderingen in nutritionele status

In de observationele studie van Sequieros (2012) werden deelnemers met een behandelduur van > 14 dagen gevolgd op BMI 14, 21 en 28 dagen na start van de behandeling. De gemiddelde BMI bleef stabiel op 21 en 28 dagen ten opzichte van dag 14 (gemiddelde (SEM)

op dag 14: 21,1 (0,57), dag 21: 21,3 (0,60) en dag 28: 21,6 (0,77), t-test p-waarde is niet genoteerd). Er werd geen vergelijking gemaakt met de groep die 14 dagen behandeld werd.

Bijwerkingen

Er zijn geen studies die relevante data publiceerden voor de uitkomst bijwerkingen.

Kwaliteit van leven

Er zijn geen studies die relevante data publiceerden voor de uitkomst kwaliteit van leven.

Kosten

Er zijn geen studies die relevante data publiceerden voor de uitkomst kosten.

Bewijskracht van de literatuur

Longfunctie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is gebaseerd op 4 observationele studies en start daarmee op “laag”. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: inadequate correctie voor prognostische factoren). De bewijskracht komt daarmee uit op “zeer laag”.

(Tijd tot) volgende exacerbatie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat (tijd tot) volgende exacerbatie is gebaseerd op 3 observationele studies en start daarmee op “laag”. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: inadequate correctie voor prognostische factoren). De bewijskracht komt daarmee uit op “zeer laag”.

Falen van de behandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaat falen van de behandeling is gebaseerd op 1 observationele studie en start daarmee op “laag”. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie: n=123). De bewijskracht komt daarmee uit op “zeer laag”.

Veranderingen in nutritionele status

De bewijskracht voor de uitkomstmaat falen van de behandeling is gebaseerd op 1 observationele studie en start daarmee op “laag”. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: inadequate correctie voor prognostische factoren en gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie: n=58). De bewijskracht komt daarmee uit op “zeer laag”.

Frequentie van pulmonale exacerbatie, bijwerkingen, kwaliteit van leven, kosten

Voor de uitkomstmaten *frequentie van pulmonale exacerbatie, bijwerkingen, kwaliteit van leven* en *kosten* werden geen relevante studies gevonden. Voor deze uitkomsten kan de bewijskracht daarom niet gegradeerd worden.

Conclusies duur behandeling

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk of een kortere duur van behandeling (< 14 dagen) is geassocieerd met betere longfunctie en beter herstel van longfunctie dan een langere behandelduur (≥ 14 dagen) bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties. <i>Bronnen: (Waters, 2015; VanDevanter, 2010; Sequieros, 2012; Collaco, 2010)</i>
-------------------------------------	--

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een kortere behandelduur (< 14 dagen) leidt tot een langere tijd tot volgende exacerbatie ten opzichte van een langere behandelduur (≥ 14 dagen) bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties. <i>Bronnen: (Heltshe, 2016; VanDevanter, 2016; Sequieros, 2012)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een kortere behandelduur (< 14 dagen) is geassocieerd met een kleinere kans op falen van de behandeling dan een langere behandelduur (≥ 14 dagen) bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties. <i>Bronnen: (Heltshe, 2016)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een kortere behandelduur (< 14 dagen) leidt tot veranderingen in nutritionele status ten opzichte van een langere behandelduur (≥ 14 dagen) bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties. <i>Bronnen: (Sequieros, 2012)</i>
- GRADE	Er is geen vergelijkend onderzoek naar het effect van behandelduur op frequentie van pulmonale exacerbatie bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties.
- GRADE	Er is geen vergelijkend onderzoek naar het effect van behandelduur op bijwerkingen bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties.
- GRADE	Er is geen vergelijkend onderzoek naar het effect van behandelduur op kwaliteit van leven bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties.
- GRADE	Er is geen vergelijkend onderzoek naar het effect van behandelduur op kosten bij CF patiënten behandeld met antibiotica voor pulmonale exacerbaties.

Beschrijving studies aanvullende behandeling met corticosteroïden

Dovey (2007) onderzocht in een gerandomiseerde pilot studie met 24 patiënten het effect van het toevoegen van vijf dagen prednison (2 mg/kg/dag) vergeleken met placebo op acute exacerbaties bij CF. Beide groepen begonnen met standaardtherapie bij ziekenhuisopname, bestaand uit intraveneuze antibiotica, inhalatie met bronchodilator en fysiotherapie. Metingen werden gedaan op dag 1 tot 6, 14 en 42.

Alle patiënten waren boven de tien jaar, gemiddeld 21 (sd 10) in de prednison groep en 20 (sd 11) in de placebogroep.

Tepper (1997) randomiseerde 21 kinderen met CF die waren opgenomen voor lage luchtweg klachten. Beide groepen werden behandeld met intraveneuze antibiotica, fysiotherapie en inhalatie met β -agonist met cromolyn. De interventiegroep kreeg 10 dagen intraveneuze hydrocortison (10 mg/kg/day), de controlegroep ontving een placebo. De gemiddelde

leeftijd was 8,8 jaar (sd 5,3) in de interventiegroep en 9,5 jaar (sd 8,4) in de controlegroep. Bij baseline (opname) waren er geen verschillen in patiënt of ziekte karakteristieken tussen beide groepen, in beide groepen was er duidelijk sprake van een significante luchtwegobstructie.

Resultaten aanvullende behandeling met corticosteroiden

Slope FEV₁ (post-bronchodilator) van dag 1 tot 6

De slope van FEV₁ van dag 1 tot 6 verschilde niet statistisch significant tussen de twee groepen, respectievelijk 52ml/d versus 51ml/dag (Dovey, 2007).

Absolute verandering FEV₁ %voorspeld van dag 1 tot 6

De gemiddelde absolute FEV_{1b}%voorspeld stijging was niet statistisch significant tussen beide groepen. Op dag zes was dit gemiddeld 12,2% (sd 5,2%) in de prednisongroep en 8,1 (sd 10,5%) in de placebogroep en op dag 14 was dit gemiddeld 14,7% (sd 8,8%) en 10,2 (sd 12,2%), respectievelijk en op dag 42 gemiddeld 9,2% (sd 6,3%) en 7,3 (sd 11,4%), respectievelijk (Dovey, 2007).

Het geschatte behandel-effect voor verandering in FEV₁ % pred tussen 1 en 14 dagen, gecorrigeerd voor baselinewaardes was 3,6 percentagepunten (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) -6,6 tot 13,8, p=0,47) (Dovey, 2007).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten FEV₁ (slope en absolute verandering) is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijke randomisatie en blinderen en bias vanwege verschillen in loss to follow-up) en het zeer geringe aantal patiënten en bijwerkingen (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt hiermee uit op GRADE zeer laag.

ΔFRC en $\Delta V'_{max, FRC}$

Tussen opname en dag 10 van opname was er geen statistisch significant verandering die verschillend was tussen de groepen in ΔFRC (Functionele residuele capaciteit) en $\Delta V'_{max, FRC}$ (Forced expiratory flow at FRC level) (Tepper, 1997).

Tussen opname en follow-up na opname in het ziekenhuis (1 tot 2 maanden na ontslag) was er wel een statistisch significant verschil tussen de groepen in ΔFRC . De verandering in de steroïden groep was negatief, gemiddeld -1,0 (sd 1,0) en de verandering in de placebogroep was positief, gemiddeld 0,6 (sd 1,0), p=0,02. Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen in de $\Delta V'_{max, FRC}$ (Tepper, 1997).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ΔFRC en $\Delta V'_{max, FRC}$ is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijke randomisatie en blinding) en het zeer geringe aantal patiënten en bijwerkingen (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt hiermee uit op GRADE laag.

Sputummarkers inflammatie

Alle gebruikte sputummarkers (totale WBC-count, IL-8 en LTB₄) voor inflammatie daalden tussen dag 1 en dag 14, echter er was geen verschil tussen de groepen waarneembaar (Dovey, 2007).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat sputummarkers inflammatie is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijke randomisatie en blinderen en bias vanwege verschillen in loss to follow-up) en het zeer geringe aantal patiënten en bijwerkingen (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt hiermee uit op GRADE zeer laag.

Bijwerkingen

Er werden geen ernstige bijwerking gerapporteerd in beide groepen tijdens de studieperiode van Dovey (2007).

In de prednisongroep werden 53 bijwerkingen gerapporteerd, waarvan er 26 in 9 patiënten mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren aan de behandeling met onder andere steroïden. In de placebogroep werden er 28 bijwerkingen gerapporteerd, waarvan er 12 in 5 patiënten mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren aan de behandeling zonder steroïden.

De gerapporteerde bijwerkingen bestonden uit hypertensie, glucosurie, hyperglykemie, hoofdpijn, rusteloosheid, misselijk en/of maagpijn, zwellingen, toegenomen dorst en toegenomen urineproductie.

Glucosurie werd gerapporteerd in zes patiënten in de prednison groep en één patiënt in de placebogroep, dit is een statistisch significant verschil ($P=0,03$). Voor de overige bijwerkingen waren er geen statistisch significante verschillen tussen de beide groepen.

In de studie van Tepper (1997) zijn er tussen ontslag en de follow-up periode van 1 tot 2 maanden klachten geëvalueerd. Drie kinderen in de placebogroep hadden een episode met benauwdheid, twee van deze kinderen werden behandeld met orale corticosteroïden in die follow-up periode. In de interventiegroep waren er geen exacerbaties in de follow-up periode en werden er geen orale corticosteroïden gegeven (Tepper, 1997).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijke randomisatie en blinderen en bias vanwege verschillen in loss to follow-up) en het zeer geringe aantal patiënten en bijwerkingen (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt hiermee uit op GRADE zeer laag.

Conclusies aanvullende behandeling met corticosteroïden

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil in effect is op longfunctie (Slope FEV ₁ en absolute verandering FEV ₁ voorspeld) door een behandeling met corticosteroïden in aanvulling op de standaard behandeling voor acute exacerbaties bij patiënten met CF boven de tien jaar. <i>Bronnen: (Dovey, 2007)</i>
Laag GRADE	Het is mogelijk dat er een klein verschil in effect is 1 tot 2 maanden na ontslag op longfunctie (Δ FRC en Δ V'max, FRC) in het voordeel van corticosteroïden in aanvulling op de standaard behandeling voor acute exacerbaties bij kinderen met CF.

	<i>Bronnen: (Tepper, 1997)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil in effect is op sputummarkers voor inflammatie voor een aanvullende behandeling met corticosteroïden in aanvulling op de standaard behandeling voor acute exacerbaties bij patiënten met CF boven de tien jaar. <i>Bronnen: (Dovey, 2007)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil in effect is op bijwerkingen door een aanvullende behandeling met corticosteroïden in aanvulling op de standaard behandeling voor acute exacerbaties bij patiënten met CF. <i>Bronnen: (Dovey, 2007; Tepper, 1997)</i>

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs en balans tussen voor- en nadelen

De optimale behandelduur van een pulmonale CF exacerbatie is niet bekend, daar goed opgezette gerandomiseerde studies met betrekking tot dit onderwerp ontbreken.

Er is zeer weinig literatuur bekend over de aanvullende behandeling met corticosteroïden bij exacerbaties bij CF patiënten.

De twee studies die zijn geïnccludeerd voor deze module zijn zeer kleine studies waaruit geen conclusies getrokken kunnen worden over de meerwaarde van deze behandeling.

Er is mogelijk een iets gunstigere verandering in FRC op middellange termijn in de kinderen waarbij corticosteroïden werden toegevoegd aan de standaardbehandeling, zoals gerapporteerd in de studie van Tepper (1997). De bewijskracht van deze studie is echter zeer laag. Deze twee studies zijn bovendien niet representatief voor de behandeling in de praktijk, daar wordt eerst gestart met reguliere behandeling en overwogen om eventueel corticosteroïden te geven wanneer er onvoldoende verbetering is.

Mogelijke bijwerkingen van corticosteroïden zijn onder andere glucosurie, hypertensie en gastro-intestinale klachten.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

De meerderheid van de patiënten zal een kortere behandelduur prefereren boven een langere behandeling. Echter wordt in de huidige beschikbare studies hier geen uitspraak over gedaan. Beslissingen over de behandelduur zullen altijd in samenspraak met de individuele patiënt moeten worden genomen.

Voor de behandeling met corticosteroïden zijn geen patiëntenvoorkeuren bekend

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

In de huidige praktijk bestaat een grote variatie in behandelduur. Vanuit de werkgroep bestaat consensus dat de behandelduur bij voorkeur 14 dagen is, gelet ook dat deze termijn in studies veelal wordt aangehouden. Ook in de ECFS best practice guideline (Castellani, 2018) wordt een behandelduur van 14 dagen voorgesteld, waarbij kan worden besloten tot langer doorbehandelen op basis van medisch inhoudelijke argumenten. De werkgroep is

echter van mening dat in bepaalde gevallen beargumenteerd ook voor een kortere behandelduur kan worden gekozen.

Op basis van pathofysiologische overwegingen (bijvoorbeeld toegenomen inflammatie tijdens exacerbaties) kan er overwogen worden om, wanneer de standaardbehandeling bij exacerbatie niet voldoende verbetering geeft, een aanvullende behandeling met corticosteroïden te starten. Houdt rekening met een mogelijke diabetes of mycobacteriën bij deze afweging.

Overweeg direct te starten met corticosteroïden bij een exacerbatie op basis van (een verdenking op) ABPA zoals beschreven staat in de module ABPA, of bij duidelijke astmatische kenmerken.

In de ECFS best practice richtlijn (Castellani, 2018) wordt niks vermeld over de aanvullende behandeling met corticosteroïden. In de oude CFF richtlijn uit 2009 van Flume wordt aangegeven dat er onvoldoende bewijs is om corticosteroïden standaard aan te bevelen bij exacerbaties.

Er zijn wel mogelijk voordelen van een kortdurende kuur bij exacerbaties, zonder lange-termijn nadelige gevolgen, maar dit is alleen in COPD populaties onderzocht.

Kosten

Er zijn geen studies met relevante data die een uitspraak doen over de kosteneffectiviteit. Een langere behandelduur zal hogere kosten met zich meegeven. Zoals ook in de ECFS best practice guideline (Castellani, 2018) wordt aangegeven, moet echter de beslissing over de behandelduur niet worden genomen uit kostenoverweging, maar op medisch inhoudelijke argumenten.

Er zijn geen bijzonderheden over de kosten over de aanvullende behandeling met corticosteroiden.

Haalbaarheid

De werkgroep is van mening dat antibiotische behandeling voor een pulmonale exacerbatie voor iedere patiënt met CF beschikbaar moet zijn voor de behandelduur die de behandelaar noodzakelijk acht.

Er zijn geen bijzonderheden over de haalbaarheid en implementatie over de aanvullende behandeling met corticosteroiden.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Op dit moment zijn geen gerandomiseerde studies voorhanden die de optimale behandelduur voor een pulmonale exacerbatie bij patiënten met CF met data ondersteunen. In de meeste studies en ook de ECFS richtlijn (Castellani, 2018) wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelduur van 14 dagen. Dit is ook in Nederland dagelijkse praktijk. Een te korte behandelduur kan leiden tot onvoldoende klaring van de pulmonale infectie en een kortere tijd tot een volgende exacerbatie. Te lang behandelen zou naast hogere kosten ook kunnen leiden tot meer toxiciteit van de behandeling, allergieën en toename van resistentie.

Vooralsnog zijn geen goede einddoelen voor een exacerbatiebehandeling beschreven en is ook niet bekend op basis waarvan een eventuele aanpassing van het antibioticaregime geïndiceerd is.

In de dagelijkse praktijk zal worden gekeken naar klinische parameters als: verbetering in longfunctie, verbetering in saturatie, verbetering in gewicht, afname van inflammatie (op geleide bloedbeeld en CRP), vermindering van sputum en verbetering van klinische symptomen. Op basis van deze parameters kan worden besloten korter dan wel langer te behandelen.

Op basis van pathofysiologische redenen is de werkgroep van mening dat er overwogen kan worden om, wanneer de behandeling bij exacerbatie niet voldoende verbetering geeft en er geen andere oorzaken worden gevonden voor het uitblijven van effect, een aanvullende behandeling met corticosteroïden te starten.

Aanbeveling

Behandel patiënten met CF en een pulmonale exacerbatie bij voorkeur gedurende twee weken, of langer daar waar noodzakelijk geacht, met een antimicrobieel middel.

Overweeg na 1 tot 2 weken behandeling voor een exacerbatie, bij onvoldoende resultaat, een aanvullende behandeling met corticosteroïden, met name bij onvoldoende (long) functieverbetering.

Literatuur

- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Nov 1;182(9):1137-43. doi:10.1164/rccm.201001-0057OC.
- Dovey M, Aitken ML, Emerson J, McNamara S, Waltz DA, Gibson RL. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1212-8.
- Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):802-8. doi: 10.1164/rccm.200812-1845PP. Epub 2009 Sep 3. Review.
- Heltshe SL, Goss CH, Thompson V, Sagel SD, Sanders DB, Marshall BC, Flume PA. Short-term and long-term response to pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. *Thorax*. 2016 Mar;71(3):223-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206750.
- Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD006682. doi: 10.1002/14651858.CD006682.pub4.
- Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):627-32. doi: 10.1164/rccm.200909-1421OC. Epub 2010 May 12.
- Sequeiros IM, Jarad NA. Extending the course of intravenous antibiotics in adult patients with cystic fibrosis with acute pulmonary exacerbations. *Chron Respir Dis*. 2012;9(4):213-20. doi: 10.1177/1479972312445903.

VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res.* 2010 Oct 6;11:137. doi:10.1186/1465-9921-11-137.

VanDevanter DR, Flume PA, Morris N, Konstan MW. Probability of IV antibiotic retreatment within thirty days is associated with duration and location of IV antibiotic treatment for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016 Nov;15(6):783-790. doi: 10.1016/j.jcf.2016.04.005.

Waters V, Stanojevic S, Klingel M, Chiang J, Sonneveld N, Kukkar R, Tullis E, Ratjen F. Prolongation of antibiotic treatment for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros.* 2015 Nov;14(6):770-6. doi:10.1016/j.jcf.2015.07.010.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Exacerbaties	NVK en NVALT	2020	2025	Elke vijf jaar	NVK en NVALT	Studies uit de STOP Study Group NCT02781610 Estimated end of study Feb 2020

Module 11 Frequentie sputumkweken

Uitgangsvraag

Hoe vaak en wanneer moet er een sputumkweek worden afgenomen bij patiënten met CF?

Inleiding

Regelmatig kweken is onderdeel van de reguliere CF zorg; om de pulmonale conditie mede te monitoren, naast reguliere controles en onder andere longfunctieonderzoek.

Zoeken en selecteren

Niet van toepassing, er is geen systematische zoekactie gedaan in verband met de aard van het onderwerp en de ECFS richtlijn (Castellani, 2018).

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing, er is geen systematische zoekactie gedaan in verband met de aard van het onderwerp en de ECFS richtlijn (Castellani, 2018).

Overwegingen

In Nederland is er consensus, overeenkomstig met de ECFS consensus richtlijn (Castellani, 2018) over de frequentie van sputumkweken.

Een voorbeeld van een te volgen protocol voor de sputumkweken is het *Australian Respiratory Early Surveillance Team Cystic Fibrosis* (AREST) protocol (zie aanverwant product) voor 1 tot 5 jaar.

Aanbevelingen

Neem een sputumkweek standaard af bij iedere reguliere controle:

- Kweek extra bij klinische achteruitgang.
- Kweek extra na eradication therapie.

- Kweek minimaal één keer per jaar op mycobacteriën (zie module 7).
- Verricht minimaal één keer per jaar een antibiotica gevoeligheidstest voor *P. aeruginosa* (zie module 9).

Literatuur

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3. Review.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Sputumkweken	NVK/NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT	-

Module 12 Indicatie voor longtransplantatie bij CF

Uitgangsvraag

Wanneer is een longtransplantatie bij patiënten met CF geïndiceerd?

Inleiding

Longtransplantatie voor patiënten met CF dient te worden overwogen bij een verwachte 2-jaarsoverleving overleving van < 50% en een verwachte overlevingswinst na longtransplantatie. Daarbij is het belangrijk dat sterfte op de wachtlijst wordt vermeden wat een tijdige verwijzing naar een longtransplantatiecentrum noodzakelijk maakt gezien het tekort aan orgaandonoren in Nederland en de vaak kleine gestalte van patiënten met CF verwezen voor longtransplantatie.

De uitkomsten van longtransplantatie zijn de laatste 10 jaar sterk verbeterd, waarbij de gemiddelde overleving voor patiënten met CF op ongeveer 50% ligt (Stephenson, 2015; Vos, 2016). Uitkomsten in Nederland zijn bovengemiddeld met een 10-jaarsoverleving van 65% (NOTR database). Naast overlevingswinst is er ook toename in kwaliteit van leven vastgesteld voor overgrote deel van de getransplanteerde patiënten in Nederland (Shahabeddin Parizi, 2018).

Bij de verwijscriteria van International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) tellen de volgende punten in combinatie of indien ernstig op zichzelf mee als verwijs criterium naar longtransplantatie centrum (Weill, 2015).

Ondanks maximale behandeling (inclusief optimalisatie training/voeding):

- $FEV_1 \leq 30\%$ van voorspeld of snel afnemende FEV_1 (met name jongere patiënten en vrouwen).
- Toename in exacerbatie frequentie welke slecht reageert op intraveneuze antibiotica.
- Een 6-minuten looptest < 400m.
- Herhaaldelijke of refractaire pneumothorax.
- Herhaaldelijke hemoptoe of hemoptoe niet goed reagerend op embolisatie.
- Oncontroleerbare malnutritie met als enige aanwijsbare oorzaak bronchiale infecties.
- Hypercapnie.
- Zuurstof behandeling in verband met hypoxemie.
- Pulmonale hypertensie in afwezigheid van een exacerbatie met hypoxie.

Er bestaan verschillende absolute en relatieve contra-indicaties voor longtransplantatie. De belangrijkste zijn actief roken of verslaving aan drugs of alcohol, een actieve of recente maligniteit, falen van een ander orgaan (tenzij multi-orgaan transplantatie mogelijk is), onmogelijkheid tot postoperatieve revalidatie, therapie ontrouw en onmogelijkheid de leefregels na transplantatie in acht te nemen. Daarnaast kan infectie met pan- of multiresistente organismen een te hoog risico met zich meebrengen en de verwachte overlevingswinst doen afnemen of het operatierisico te hoog maken. Dit is een afweging die per patiënt wordt gemaakt door het transplantatiecentrum (Weil, 2015; Ramos, 2019).

Er bestaan meerdere (internationale) consensus richtlijnen over indicaties voor longtransplantaties, hierbij zijn de belangrijkste de ISHLT richtlijn (Weil 2015), de ECFS best practice guideline 2018 revision (Castellani, 2018) en de recente Amerikaanse consensus richtlijn van de CF foundation (CFF) (Ramos, 2019) met nieuwe, aangepaste verwijs criteria. De ECFS richtlijn is gebaseerd op en verwijst naar de ISHLT richtlijn.

De meest recente richtlijn van CFF uit 2019, maakt naast FEV₁, een verder onderscheid in beloop van longfunctieverlies en voorspellers voor slechte uitkomst, echter er is veel overlap met de ECFS en ISHLT richtlijnen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is de systematische literatuuranalyse uit de CFF richtlijn overgenomen (Ramos, 2019), specifiek het gedeelte over timing voor verwijzing voor transplantatie. De samenvatting is ingekort en er zijn geen GRADE-conclusies gemaakt en evidencetabellen of risk-of-bias tabellen omdat deze niet beschikbaar waren.

De werkgroep, verantwoordelijk voor de timing van transplantatie verwijzing, voerde een zoekactie uit op 20 november 2017 met de zoekstrategie: ((cystic fibrosis) AND (lung transplant) AND (survival) AND (mortality) AND English (Language)).

Van de 635 gevonden artikelen zijn 143 geselecteerd op basis van titel en abstract. Daarvan zijn 100 artikelen op basis van de volledige tekst geselecteerd voor de CFF richtlijn over het onderwerp timing van transplantatie verwijzing volgens Ramos (2019).

Zoekvraag is:

Wat zijn de voorspellende factoren voor de kortere overleving en/of longtransplantatie verwijzing van een patiënt met CF?

Samenvatting literatuur

Voor patiënten zijn de prognostische modellen uit de CFF richtlijn geïncludeerd over de voorspellende factoren voor de kortere overleving van patiënten met CF en de richtlijntekst is vertaald. De resultaten zijn niet apart beschreven per studie, maar een korte samenvatting van de resultaten is beschreven zoals gepubliceerd in de CFF richtlijn (Ramos, 2019).

FEV₁ was in zeven studies met multivariate prognostische modellen in de CF populatie de belangrijkste voorspellende factor voor mortaliteit (Kerem, 1992; Liou, 2001; Aaron, 2015; Stephenson, 2015; Belkin, 2006; Mayer-Hamblett, 2002; Nkam, 2017).

In de overige multivariate prognostische modellen werden andere aanvullende relevante factoren gevonden voor de voorspelling van mortaliteit en/of longtransplantatie; een snelle dalende FEV₁ voorspeld, 6 minuten looptest (6MWT) (afstand < 400 m), hypoxemie (SpO₂ < 88% of PaO₂ < 55 mmHg, bij rust of bij inspanning), hypercapnie (PaCO₂ > 50 mmHg, bevestigd met arterieel bloedgas), pulmonale hypertensie (PA systolische druk > 50mmHg op echocardiogram of bewijs van dysfunctie van rechter ventrikel in de afwezigheid van tricuspidaal insufficiëntie), BMI < 18 kg/m² voor volwassenen (of BMI < 5th percentiel voor kinderen), verhoogde frequentie van pulmonaire exacerbaties (> 2 exacerbaties per jaar waarbij IV antibiotica nodig was of één exacerbatie waarbij positieve druk beademing nodig was), grote hemoptoë, of pneumothorax. (Ramos, 2017; Kerem, 1992; Liou, 2001; Aaron, 2015; Stephenson, 2015; Belkin, 2006; Mayer-Hamblett, 2002; Nkam, 2017; Milla, 1998, Venuta, 2012; Augarten, 2001; Robinson, 2000). In aanvulling hierop was een lage fysiek functie score op de CFQ-R vragenlijst (< 30) geassocieerd met lagere overleving (Sole, 2016).

Conclusie

- GRADE	In aanvulling op FEV ₁ , zijn er andere belangrijke risicofactoren voor mortaliteit en/of longtransplantatie voor patiënten met CF, onder andere 6MWT, hypoxemie, hypercapnie, pulmonaire hypertensie, BMI, exacerbaties, hemoptoë, en pneumothorax.
--------------------	---

Overwegingen

Volwassenen

Hoewel een longtransplantatie niet voor iedere patiënt met CF de beste keus of mogelijkheid kan zijn is het wel belangrijk deze optie in iedere patiënt te overwegen en te bespreken met de patiënt. Daarbij dient rekening te worden gehouden met de hoge kans op sterfte ten gevolge van respiratoire insufficiëntie indien niet verwezen wordt naar een longtransplantatiecentrum (Ramos, 2017), met de kans op sterfte op de wachtlijst bij late verwijzing (Martin, 2016) en de kans op toegenomen mortaliteit en morbiditeit postoperatief ten gevolge van de preoperatieve klinische conditie van de patiënt (Braun, 2015). Daarnaast dient rekening te worden gehouden met de schaarste aan donororganen in Nederland. In dit kader is tijdige verwijzing aan te bevelen zodat er tijd is voor een goede evaluatie en screening door het transplantatiecentrum.

Relatie FEV₁ en verwijzing longtransplantatie

In de literatuur is er een relatie tussen FEV₁ en mortaliteit omschreven (Rosenbluth, 2004; Kerem, 1992; Liou, 2001; Aaron, 2015; Stephenson, 2015; Belkin, 2006; Mayer-Hamblett, 2002; Nkam, 2017). Tegelijkertijd zijn er ook verschillende reports die berichten over langdurige overleving ondanks een slechte FEV₁ (Milla, 1998; George, 2011) en mortaliteit na een plotse daling van de FEV₁ boven de afkapwaarde van 30% van voorspeld. Er bestaat geen geschikt predictief model voor het inschatten van mortaliteit op korte termijn op basis van de FEV₁ alleen. Om deze reden wordt geadviseerd het gesprek over longtransplantatie te voeren met de patiënt zodra FEV₁ < 50% is van voorspeld. Bij een aanhoudende snelle daling van de FEV₁ ondanks maximale behandeling is verwijzing naar een longtransplantatiecentrum aangewezen. De expertgroep adviseert daarnaast te verwijzen bij een FEV₁ < 40% van voorspeld met andere markers van verkorte overleving, zoals een 6-minuten looptest < 400 meter, hypoxemie, hypercapnie, pulmonale hypertensie, BMI, exacerbaties, hemoptoë, en pneumothorax). Tenslotte is het advies altijd te verwijzen naar een longtransplantatiecentrum bij een FEV₁ < 30% van voorspeld.

Markers voor verkorte overleving

Een 6 minuten looptest is een marker voor de functionele status in CF en geassocieerd met sterfte of longtransplantatie in CF. Advies is te verwijzen bij een afstand < 400 meter (Weil, 2015; Vizza, 2000; Martin, 2013).

Het optreden van hypoxemie in rust of bij inspanning en noodzaak tot zuurstofsuppletie is geassocieerd met sterfte zonder longtransplantatie (Ramos, 2017; Kerem, 1992; Ellaffi, 2005; Liou, 2007; Vizza, 2000; Aurora, 2000), almede het optreden van hypercapnie (Kerem, 1992; Belkin, 2006; Venuta, 2000; Tantisira, 2002).

Het optreden van pulmonale hypertensie (PAs > 50 mmHg of tekenen van rechter ventrikel dysfunctie in afwezigheid van Ti op echocardiogram) is geassocieerd met sterfte in CF voor en na longtransplantatie (Hayes, 2016; Hayes, 2014; Flores, 2016). Daarbij kan echocardiografie een overschatting geven van de rechtsdrukken, waardoor een rechts katheterisatie noodzakelijk kan zijn.

De voedingstoestand is een modificeerbare factor voorafgaand aan longtransplantatie, waarbij een aanhoudend lage BMI < 18 ondanks maximale behandeling een risicofactor voor

sterfte en slechte uitkomst na longtransplantatie is (Ramos, 2017; Aaron, 2015; Stephenson, Nkam, 2017; 2015; Vedam, 2004; Snell, 1998).

Een toegenomen exacerbatiefrequentie bij patiënten met CF, te definiëren als > 2 exacerbaties per jaar met noodzaak intraveneuze antibiotica of 1 exacerbatie waarvoor non-invasieve beademing noodzakelijk is, is geassocieerd met sterfte in meerdere studies (Ramos, 2017; Liou, 2001; Mayer-Hamblett, 2002; Nkam, 2017; de Boer, 2011). Hieruit volgt het advies bij met een $FEV_1 < 40\%$ en toegenomen exacerbatiefrequentie te verwijzen voor longtransplantatie.

Refractaire hemoptoe (> 240 ml) bij patiënten met CF geeft een verhoogde kans op sterfte of longtransplantatie, waarbij het expert consensus is te verwijzen naar een longtransplantatiecentrum bij een $FEV_1 < 40\%$ en hemoptoe waarvoor embolisatie van *aa. bronchiales* en/of intensive care opname noodzakelijk is (Flume, 2005; Vidal, 2006).

Herhaalde pneumothorax bij patiënten met CF leidt tot herhaalde opnames en een verhoogde 2-jaarsmortaliteit. Daarbij wordt in beide richtlijnen geadviseerd te verwijzen naar een longtransplantatiecentrum en geadviseerd te overleggen welke interventie ten aanzien van recidiefkans (chirurgische of chemische pleurodese) kan worden toegepast zonder de kans op een longtransplantatie in de toekomst te bedreigen (Flume, 1989).

In verscheidene studies wordt een relatie gelegd tussen sterfterisico bij CF en vrouwelijk geslacht voor longtransplantatie en aanwezigheid van CF-gerelateerde diabetes mellitus (Ramos, 2017; Kerem, 1992; Liou, 2001; Aaron, 2015; Stephenson, 2015; Aurora, 2000; Raghava, 2016; Reid, 2011).

Gezien de toename in co-morbiditeit en factoren die de overleving van patiënten met CF nadelig beïnvloeden wordt geadviseerd vanaf een $FEV_1 < 40\%$ van voorspeld jaarlijks een 6-minutenlooptest, (veneuze) bloedgas en, bij verdenking op pulmonale hypertensie, een echocardiogram te verrichten.

Voer de volgende jaarlijkse metingen uit voor patiënten met CF en FEV_1 voorspeld < 40% als markers voor ernstige ziekte die kunnen duiden op een verwijzing voor longtransplantatie:

- 6-minuten loop (6 MWT);
- beoordeling voor de noodzaak van aanvullende zuurstof;
- Venous bloed gas.

Kinderen

Slechts een klein gedeelte van de patiënten met CF heeft bij 18 jaar een slechte FEV_1 , circa 5% had een $FEV_1 < 40\%$ volgens Amerikaanse registratiedata uit 2015.

Kinderen met CF hebben wel een slechtere overleving vergeleken met volwassenen met dezelfde voorspelde FEV_1 . Om deze reden, was de expert consensus in de CFF richtlijn dat verwijzing voor kinderen onder de 18 jaar eerder dient te gebeuren, bij een ander afkappunt voor FEV_1 , dan bij volwassenen (Robinson, 2000).

Bijzondere situaties waarbij verwijzing naar longtransplantatiecentrum overwogen kan worden

- FEV_1 voorspeld < 40% en > 2 exacerbaties per jaar die IV antibiotica nodig hadden of één exacerbatie waarbij (non-) invasieve beademing met positieve druk nodig was, onafhankelijk van de FEV_1 .

- FEV₁ voorspeld < 40% en significante hemoptoë (> 240mL), waarbij IC opname nodig was of embolisatie van aa. bronchiales.
- FEV₁ voorspeld < 40% en refractaire pneumothorax. Overleg met een longtransplantatiecentrum over de wijze van pleurodese.
- Vrouwelijke, met name jongere patiënten, ook als andere markers voor verwijzing niet zijn gehaald.

Aanbevelingen

Verwijs een patiënt met CF van 18 jaar en ouder door naar een longtransplantatiecentrum wanneer:

- FEV₁ < 50% is van voorspeld en snel daalt (> 20% relatieve daling in FEV₁ binnen 12 maanden).
- OF
- FEV₁ < 40 % is van voorspeld en/of met andere markers van verkorte overleving (6 MWT, hypoxemie, hypercapnie, pulmonale hypertensie, BMI, exacerbaties, hemoptoë, en pneumothorax).
- OF
- FEV₁ < 30% voorspeld is.

Verwijs een patiënt met CF onder de 18 jaar door naar een longtransplantatiecentrum wanneer:

- FEV₁ voorspeld is < 50 % en snel daalt (> 20% relatieve daling in FEV₁ binnen 12 maanden).
- OF
- FEV₁ voorspeld is < 50% en/of met andere markers van verkorte overleving (6 MWT, hypoxemie, hypercapnie, pulmonaire hypertensie, BMI, exacerbaties, hemoptoë, en pneumothorax).
- OR
- FEV₁ < 40% voorspeld is.

Verwijs een volwassen patiënt met CF door naar een longtransplantatiecentrum, met een BMI < 18 en FEV voorspeld < 40%, terwijl er gelijktijdig aan de verbetering van de voedingsstatus wordt gewerkt.

Literatuur

- Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 2015;68(11): 1336–45.
- Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000;16(6):1056–60.
- Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5(5):339–42.
- Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(6):659–66.
- de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66(8):680–5.

- Braun AT, Dasenbrook EC, Shah AS, Orens JB, Merlo CA. Impact of lung allocation score on survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(11):1436–41.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):158–64.
- Flores JS, Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin Pde T. Clinical outcomes and prognostic factors in a cohort of adults with cystic fibrosis: a 7-year follow-up study. *Respir Care* 2016;61(2):192–9.
- Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulse T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128(2):729–38.
- Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulse T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128(2):720–8.
- George P, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson M, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *MJ* 2011;342:d1008.
- Hayes Jr D, Tumin D, Daniels CJ, McCoy KS, Mansour HM, Tobias JD, et al. Pulmonary artery pressure and benefit of lung transplantation in adult cystic fibrosis patients. *Ann Thorac Surg* 2016;101(3):1104–9.
- Hayes Jr D, Tobias JD, Mansour HM, Kirkby S, McCoy KS, Daniels CJ, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(8):898–905.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326(18):1187–91.
- Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):345–52.
- Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007;357(21):2143–52.
- Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abely M, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: the need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros* 2016;15(2):204–12.
- Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honore I, Paillasseur JL, et al. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. *Respir Med* 2013;107(12):1881–7.
- Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(12 Pt 1):1550–5.
- Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998;113(5):1230–4.
- Nkam L, Lambert J, Latouche A, Bellis G, Burgel PR, Hocine MN. A 3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16(6):702–8.
- NOTR database, Nederlandse Transplantatie Stichting. Lung only transplant patient survival rates stratified by Recipient Primary Diagnosis. Transplant 01/01/2009-01/07/2019.
- Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Lease ED, Aitken ML, et al. Heterogeneity in survival in adult patients with cystic fibrosis with FEV1 $\leq$ 30% of predicted in the United States. *Chest* 2017;151(6):1320–8.
- Reid DW, Blizzard CL, Shugg DM, Flowers C, Cash C, Greville HM. Changes in cystic fibrosis mortality in Australia, 1979-2005. *Med J Aust* 2011;195(7):392–5.

- Robin Vos R, Verleden GM, Dupont LJ. Long-term survival after lung transplantation among cystic fibrosis patients: moving away from mere palliation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:837–40.
- Robinson W, Waltz DA. FEV(1) as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(3):198–202.
- Rosenbluth DB, Wilson K, Ferko IT, Schuster DP. Lungfunction decline in cystic fibrosis patients and timing for lungtransplantation referral. *Chest*2004;126:412-9.
- Shahabeddin Parizi A, Krabbe PFM, Verschuuren EAM, Hoek RAS, Kwakkel-van Erp JM, Erasmus ME, van der Bij W, Vermeulen KM. *Am J Transplant*. 2018 Mar;18(3):684-695. Patient-reported health outcomes in long-term lung transplantation survivors: A prospective cohort study.
- Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(11):1097–103.
- Sole A, Perez I, Vazquez I, Pastor A, Escriva J, Sales G, et al. Patient-reported symptoms and functioning as indicators of mortality in advanced cystic fibrosis: a new tool for referral and selection for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(6):789–94.
- Spector ML, Stern RC. Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26-year experience. *Ann Thorac Surg* 1989;47(2):204–7.
- Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1139–45.
- Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J* 2015;45(3):670–9.
- Tantisira KG, Systrom DM, Ginns LC. An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(12):1629–33.
- Vedam H, Moriarty C, Torzillo PJ, McWilliam D, Bye PT. Improved outcomes of patients with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit. *J Cyst Fibros* 2004;3 (1):8–14.
- Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, De Giacomo T, Pugliese F, Ciccone AM, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(4 Pt 1):682–9.
- Venuta F, Tonelli AR, Anile M, Diso D, De Giacomo T, Ruberto F, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012 Dec;53(6):817–20.
- Vidal V, Therasse E, Berthiaume Y, Bommart S, Giroux MF, Oliva VL, et al. Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(6):953–8.
- Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP, Fedele F, Alexander Patterson G, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):819–25.
- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1–15.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Long-transplantatie	NVK/NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT	Nieuwe internationale indicatie criteria (consensus)

Module 13 Voeding bij 0- tot 2-jarigen

Uitgangsvraag

Wat is de meest optimale voeding voor een kind (0 tot 24 maanden) met CF, met of zonder pancreasinsufficiëntie (PI)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wanneer start je met het 'verrijken' van borstvoeding/zuigelingenvoeding?
2. Wat is dan de ideale samenstelling (kcal/kg/dag, eiwit/kg lichaamsgewicht, % Vet, % koolhydraten) van de voeding?
3. Wanneer start je met het toedienen van voeding via sonde? Heeft het meerwaarde om te starten met oligo/monomere voeding in plaats van polymere sondevoeding.

Een deel van de vragen kan niet worden beantwoord met behulp van een systematische zoekactie in de literatuur, aanbevelingen zijn op basis van consensus in de werkgroep en andere richtlijnen opgesteld.

Inleiding

Bij de behandeling van CF is veel aandacht voor voeding. Het is belangrijk dat ieder kind voldoende energie en voedingsstoffen binnen krijgt om te groeien en een gezond gewicht te behouden. Indien er sprake is van pancreasinsufficiëntie worden er pancreasenzymen gegeven. Veel ouders vragen zich na de diagnose CF af wat de beste voeding is voor hun kind. Bijvoorbeeld, mag de baby 'gewone' melk (blijven) drinken of moet de melk verrijkt worden?

Er is nog weinig bekend over de voeding voor zuigelingen met CF met of zonder PI. De Europese aanbevelingen uit 2002 voor voeding bij CF is 120 tot 150% van de aanbevolen kcal per dag. Dit is een brede range en er is geen richtlijn die aangeeft wanneer te beginnen met een energieverrijkte voeding bij zuigelingen met CF. Ook geven de huidige richtlijnen geen antwoord op de vraag of het meerwaarde heeft om bij kinderen die gedurende de nacht via de sonde gevoed worden te starten met oligo/monomere voeding in plaats van polymere sondevoeding. Daarnaast blijft het de vraag aan welke eisen de voeding van deze doelgroep moet voldoen met betrekking tot kcal, eiwitten, vet, en koolhydraten. Daarnaast zien we de laatste jaren een toenemend aantal kinderen met CF die overgewicht ontwikkelen. Omdat deze richtlijnen niet eenduidig zijn is er sprake van praktijkvariatie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van: (PICO 1) borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding, (PICO 2) verrijkte voeding versus niet-verrijkte voeding, en (PICO 3) polymere voeding versus (monomere)/oligomere voeding bij kinderen (0 tot 24 maanden) met CF met of zonder pancreasinsufficiëntie (PI) op groei, lichaamssamenstelling, aantal infecties/antibioticagebruik, CF exacerbaties, aantal ziekenhuisopnamen, kwaliteit van leven en cognitief functioneren?

PICO 1. Borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding

- P** (Patiënten): patiënten met CF van 0 tot 24 maanden;
I (Interventie): borstvoeding;
C (Comparison): standaard zuigelingenvoeding;
O (Outcomes): lengte, gewicht, BMI, gewicht voor leeftijd, lengte voor leeftijd, lichaamssamenstelling, aantal pulmonaire infecties, antibioticagebruik,

pulmonaire exacerbaties, ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven, cognitief functioneren.

PICO 2: Verrijkte voeding versus niet-verrijkte voeding

- P** (Patiënten): patiënten met CF van 0 tot 24 maanden;
I (Interventie): verrijkte voeding* (verrijkte borstvoeding, verrijkte flesvoeding, verrijkte producten, orale calorie supplementen, orale voedingssupplementen, sondevoeding);
C (Comparison): niet-verrijkte voeding (borstvoeding of niet-verrijkte zuigelingenvoeding);
O (Outcomes): lengte, gewicht, BMI, gewicht voor leeftijd, lengte voor leeftijd, lichaamssamenstelling, aantal pulmonaire infecties, antibioticagebruik, pulmonaire exacerbaties, ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven, cognitief functioneren.

PICO 3: Polymere voeding versus monomere voeding

- P** (Patiënten) patiënten met CF van 0 tot 24 maanden;
I (Interventie) polymere voeding;
C (Comparison) monomere/ oligomere voeding;
O (Outcomes) lengte, gewicht, BMI, gewicht voor leeftijd, lengte voor leeftijd, lichaamssamenstelling, aantal pulmonaire infecties, antibioticagebruik, pulmonaire exacerbaties, ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven, cognitief functioneren.

Definities

Met *verrijkte voeding* wordt bedoeld: energieverrijkte voeding, eiwit verrijkte voeding, vet verrijkte voeding en/of koolhydraat verrijkte voeding. Borstvoeding of standaard zuigelingenvoeding kan verrijkt worden met een extra schepje standaard zuigelingenvoeding of het toevoegen van een eiwitmodule, vetmodule of een koolhydraatmodule. Daarnaast is ook kant-en-klare energieverrijkt zuigelingenvoeding beschikbaar.

Polymere voeding: bevat eiwitten, vetten en koolhydraten in de vorm van intacte moleculen. Deze voeding is geschikt bij een normaal functionerend verteringsstelsel. Voorbeelden van polymere voeding zijn borstvoeding en standaard zuigelingenvoeding.

Oligomere voeding is gehydrolyseerde voeding, waarbij eiwit gehydrolyseerd zijn tot korte keten peptiden, en vaak toegevoegd met koolhydraten en vetten met korte keten. Monomere voeding bevat eiwit in de vorm van aminozuren.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'gewicht voor leeftijd' en 'lengte voor leeftijd' voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en 'exacerbatie/gebruik van antibiotica' voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 10 januari 2018 (PICO 1) en op 18 januari 2018 (PICO 2 en 3) met relevante zoektermen gezocht naar studies, gepubliceerd vanaf 1987, naar de (on)gunstige effecten van borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding (PICO1) en verrijkte voeding versus niet-verrijkte voeding (PICO2) en

polymere versus monomere voeding (PICO3), voor een kind (0-24 maanden) met CF met of zonder PI. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuurzoekactie voor PICO 1 leverde 33 treffers op. Vergelijkende studies waarin de (on)gunstige effecten van borstvoeding zijn vergeleken met effecten van standaard zuigingenvoeding voor een kind (0 tot 24 maanden) met CF met of zonder PI zijn geïncludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vier studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd. Eén van deze studies beschreef de effecten van polymere voeding versus monomere voeding in zuigelingen met CF en PI, en werd meegenomen bij PICO 3.

De literatuurzoekactie voor PICO 2 leverde 605 treffers op. Vergelijkende studies waarin de (on)gunstige effecten van verrijkte voeding zijn vergeleken met effecten van niet-verrijkte voeding voor een kind (0 tot 24 maanden) met CF met of zonder PI zijn geïncludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

De zoekactie voor PICO 3 leverde geen relevante artikelen op. Echter, de zoekactie voor PICO 1 leverde één relevante studie voor PICO 3 op die werd meegenomen.

In totaal zijn twee onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse (één voor PICO 1 en één voor PICO 3). De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Er zijn twee studies geïncludeerd die onderzochten wat de meest optimale voeding is voor een kind (0 tot 24 maanden) met CF met of zonder pancreasinsufficiëntie (PI), waarvan één observationele studie (Jadin, 2011) en één RCT (Ellis, 1998).

PICO 1. Borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding

Jadin (2011) onderzocht in een retrospectieve cohort studie de verschillen in effecten van borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding op antropometrische en pulmonaire uitkomsten in een cohort van 103 zuigelingen met CF. De kinderen waren geboren tussen 1994 en 2006 en gerekruteerd via de CF klinieken van een universitair medisch centrum en een kinderziekenhuis in de Verenigde Staten. 24 kinderen hadden meconium ileus, 70 kinderen hadden PI maar geen meconium ileus, en negen kinderen hadden geen meconium ileus en geen PI. De borstvoedingsgroep bestond uit 53 zuigelingen die exclusief borstvoeding ontvingen, gecategoriseerd naar duur van borstvoeding (< 1 maand, 1 tot 2 maanden en ≥ 2 maanden). De flesvoedingsgroep bestond uit 50 zuigelingen die exclusief standaard zuigelingenvoeding ontvingen met een fles en nooit borstvoeding ontvingen. Deze groep werd gecategoriseerd naar energiedichtheid van de voeding (standaard: 68 kcal/ml; hoog: ≥ 75 kcal/ml). Gegevens over lengte, gewicht, voeding, en respiratoire infecties werden geëxtraheerd uit de patiënten registratie en medische dossiers vanaf geboorte tot een leeftijd van 2 jaar.

PICO 3: Polymere voeding versus monomere voeding

Ellis (1998) onderzocht in een gerandomiseerde, vergelijkende studie de effecten van het gebruik van een monomere zuigelingenvoeding, ten opzichte van standaard

zuigelingenvoeding in kinderen (< 6 maanden) met CF én PI. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan de interventie of controlegroep. De interventiegroep (n=8) ontving de monomere zuigelingenvoeding, en de controlegroep (n=10) ontving standaard zuigelingenvoeding. Zuigelingen die borstvoeding ontvingen zijn geëxcludeerd van de studie. Van elke patiënt werden gegevens verzameld 1 maand na geboorte en vervolgens elke 3 maanden gedurende 1 jaar over antropometrie, ontlasting, nutritionele inname, medicatiegebruik en ziekenhuisopname.

PICO 1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding?

Resultaten

In de studie van Jadin (2011) zijn alle analyses om antropometrische en pulmonaire uitkomsten te vergelijken tussen de voedingsgroepen alleen gedaan in de groep zuigelingen met PI (n=70), omdat de subgroep met meconium ileus (n=24) en de subgroep zonder PI en meconium ileus (n=9) te klein waren.

Gewicht

De studie van Jadin (2011) vond dat het patroon van gewicht (uitgedrukt in z-scores ten opzichte van normeringsdata) significant verschilde tussen de groepen ($p=0,0002$). In de borstvoedingsgroep (≥ 2 maanden, $n=10$) nam het gewicht (uitgedrukt in z-score) snel af vanaf de geboorte tot 6 maanden ($p=0,0001$), stabiliseerde in maand 6 tot 12, en nam toe in het tweede levensjaar. In de overige vier groepen (borstvoeding < 1 maand, $n=16$; borstvoeding 1 tot 2 maanden, $n=8$; flesvoeding met standaard energiedichtheid, $n=22$; flesvoeding met hoge energiedichtheid, $n=14$) schommelde het gewicht ook enigszins maar werden geen significante verschillen gevonden over tijd in de eerste twee levensjaren ($p=0,20-0,89$) (Jadin, 2011).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationele studies begint 'laag'. De bewijskracht van de uitkomstmaat *gewicht* is met één niveau verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Lengte

Er werden geen significante verschillen gezien in lengte (uitgedrukt in z-score ten opzichte van normeringsdata) tijdens de eerste twee levensjaren in de vijf voedingsgroepen (Jadin, 2011).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationele studies begint 'laag'. De bewijskracht van de uitkomstmaat *lengte* is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Pulmonaire infecties

Het aantal *Pseudomonas aeruginosa* infecties vanaf geboorte tot het tweede levensjaar was lager in de borstvoedingsgroep dan in de flesvoedingsgroep ($p = 0,003$), maar verschilde niet naar duur van borstvoeding (Jadin, 2011).

Er zijn geen significante verschillen gevonden in *S. Aureus* infecties tussen de borstvoedings- en de flesvoedingsgroepen ($p=0,22$ voor de vergelijking van de 5 voedingsgroepen; $p=0,95$ voor de vergelijking van de borstvoedingsgroep met de flesvoedingsgroep) (Jadin, 2011).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationele studies begint 'laag'. De bewijskracht van de uitkomstmaat *pulmonaire infecties* is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Overige uitkomstmaten

Voor de volgende uitkomstmaten zijn geen data beschikbaar: BMI, gebruik van antibiotica, ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven, cognitief functioneren.

PICO2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van verrijkte voeding versus niet-verrijkte voeding en polymere voeding versus monomere voeding?

Er zijn geen studies gevonden die de effecten van verrijkte voeding met niet-verrijkte voeding vergeleken bij een kind (0 tot 24 maanden) met CF met of zonder PI. In het artikel van Jadin (2011), beschreven onder PICO 1, werden de effecten van borstvoeding vergeleken met flesvoeding, waarbij flesvoeding werd geclassificeerd naar standaard gehalte aan energie (niet-verrijkte voeding) en hoog energiegehalte (verrijkte voeding). Verschillen tussen standaard en hoog energiegehalte werden echter niet gerapporteerd.

PICO3: Wat zijn de (on)gunstige effecten van polymere voeding versus monomere voeding?

Resultaten

Gewicht

De studie van Ellis (1998) vond op geen enkel tijdstip gedurende het eerste levensjaar een significant verschil in gewicht (zowel uitgedrukt als absoluut gewicht als z-score) tussen kinderen die een monomere zuigelingenvoeding ontvingen (n=8) en kinderen die standaard zuigelingenvoeding ontvingen (n=10) (regressie coëfficiënt voor het verschil in gewicht in z-score over tijd tussen de groepen: -0,55, p=0,79).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor RCT's begint op 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat *gewicht* is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onvolledige beschrijving, en de missende blinding van de allocatie van de behandelingen); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'zeer laag'.

Lengte

De studie van Ellis (1998) vond op geen enkel tijdstip een significant verschillen in lengte (zowel uitgedrukt als absolute lengte als z-score) tussen kinderen die een monomere zuigelingenvoeding ontvingen en kinderen die standaard flesvoeding ontvingen (regressie coëfficiënt voor het verschil in lengte in z-score over tijd tussen de groepen: -1,05, p=0,61) (Ellis, 1998).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor RCT's begint op 'hoog'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat *lengte* is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onvolledige beschrijving, en de missende blinding van de allocatie van de behandelingen); en het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'zeer laag'.

Overige uitkomsten:

Voor de volgende uitkomstmaten zijn geen data beschikbaar: BMI, pulmonaire infecties, gebruik van antibiotica, pulmonaire exacerbaties, ziekenhuisopnames, kwaliteit van leven, cognitief functioneren.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of borstvoeding voor gedurende tenminste twee maanden leidt tot een verschil in <u>gewicht</u> ten opzichte van borstvoeding korter dan twee maanden of (niet) verrijkte flesvoeding bij kinderen met CF en pancreasinsufficiëntie gedurende de eerste twee levensjaren . <i>Bronnen: (Jadin, 2011)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onzeker of borstvoeding leidt tot een verschil in <u>lengte</u> ten opzichte van borstvoeding korter dan 2 maanden of al dan niet verrijkte flesvoeding bij kinderen met CF en pancreasinsufficiëntie. <i>Bronnen: (Jadin, 2011)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onzeker of borstvoeding leidt tot een verschil in <u>P. aeruginosa infecties</u> of <u>S. Aureus infecties</u> ten opzichte van flesvoeding bij kinderen met CF en pancreasinsufficiëntie. <i>Bronnen: (Jadin, 2011)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onzeker of het voeden met een monomere zuigelingenvoeding vergeleken met het voeden met standaardzuigelingen voeding leidt tot een verschil in het <u>gewicht</u> bij kinderen met CF en PI. <i>Bronnen: (Ellis, 1998)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onzeker of het voeden met een monomere zuigelingenvoeding vergeleken met het voeden met standaard zuigelingenvoeding leidt tot een verschil in <u>lengte</u> bij kinderen met CF en PI. <i>Bronnen: (Ellis, 1998)</i>

Overwegingen

Balans tussen voor- en nadelen en kwaliteit van het bewijs

Gezien het geringe bewijs met zeer lage bewijskracht kunnen geen conclusies getrokken worden met betrekking tot de cruciale (gewicht en lengte voor leeftijd) en belangrijke (exacerbatie/gebruik van antibiotica) uitkomstmaten. Voor alle drie de deelvragen geldt een kennislacune.

Borstvoeding

De literatuursearch en de ESPEN-ESPGHAN-ECFS richtlijn (Turck, 2016) geven aan dat er een gebrek is aan de ondersteuning van de voedingsadviezen voor zuigelingen met CF. Echter zowel de WHO als de ESPEN richtlijn spreekt een voorkeur uit om, indien haalbaar, exclusief borstvoeding te adviseren voor zuigelingen (leeftijd 0 tot 4 maanden) met CF. Op basis van één observationele studie lijken er aanwijzingen te zijn dat uitsluitend borstvoeding bijdraagt aan een betere longfunctie en minder infecties in vergelijking met al dan niet verrijkte flesvoeding, maar dit is gebaseerd op een klein aantal patiënten (Jadin, 2011). Indien borstvoeding niet haalbaar is wordt een standaard zuigelingen voeding geadviseerd.

Ideale samenstelling van de voeding

Uit de literatuurstudie blijkt dat er geen onderbouwing is uit onderzoek om antwoord te geven op de vraag wat de ideale samenstelling is van de voeding voor zuigelingen met CF. De ESPEN-ESPGHAN-ECFS richtlijn en de Australische voedingsrichtlijn geven algemene aanbevelingen (Turck, 2017; Saxby, 2017).

Zolang er geen bewijs is uit onderzoek, zullen algemene aanbevelingen de basis vormen voor voedingsadviezen aan zuigelingen met CF. Afhankelijk van de groeicurve zullen de adviezen aangepast moeten worden. We streven naar een groei op de 0 SD lijn voor gewicht en lengte naar leeftijd voor kinderen van dezelfde leeftijd en etniciteit.

De ESPEN-ESPGHAN-ECFS richtlijn geeft als advies: energiebehoefte kinderen ≤ 2 jaar: 110 tot 200% energiebehoefte voor gezonde zuigelingen en kinderen van dezelfde leeftijd. Hiervan wordt 35 tot 40% van de energiebehoefte geleverd door vet, 20% door eiwit en 40 tot 45% door koolhydraten. Er is echter geen bewijs gevonden om standaard te starten met energieverrijkte voeding voor kinderen in de leeftijd van 0 tot 2 jaar.

Bij het geven van energieverrijkte voeding aan jonge kinderen dient overmatige (inhaal-) groei te worden vermeden. Er zijn toenemend gegevens dat overmatige groei in de eerste twee levensjaren kan leiden tot nadelige gezondheidseffecten op de lange termijn, zoals verminderde longfunctie (den Dekker, 2016), hypertensie (Mann, 2019) en verminderde lengtegroei.

De inname van energie moet worden verhoogd als er sprake is van onvoldoende gewichtstoename ondanks optimale pancreasenzymsuppletie (indien van toepassing). Dit kan door de frequentie van de voeding te verhogen of de voeding te verrijken. Borstvoeding of de standaardzuigelingen voeding kan verrijkt worden door het toevoegen van een extra schep zuigelingenvoeding. Het is ook mogelijk om te kiezen voor een kant-en-klare energieverrijkte zuigelingen voeding (Turck, 2017; Saxby, 2017).

Indien geen zuigelingenvoeding gebruikt wordt kan de energie-inname vergroot worden door te kiezen voor vaker kleine maaltijden, energierijke voeding of door het toevoegen van extra kcal (bijvoorbeeld toevoegen van extra margarine of olie of beiden). Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van medische drinkvoeding.

Indicatie toedienen van voeding via sonde

Wanneer de eigen verrijkte voeding en/of drinkvoeding geen gewichtstoename bewerkstellingen is het starten van sondevoeding de volgende stap. Dit is gebaseerd op consensus statements uit de ESPEN-ESPGHAN-ECFS richtlijn en de Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia en New Zealand, er is voor deze module geen aparte literatuuranalyse hiervoor uitgevoerd omdat verwacht wordt dat hier geen vergelijkend onderzoek naar verricht is. De wijze van toediening, de soort sondevoeding en de tijden van voeden zal per individu bepaald moeten worden.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Standpunt van de WHO is dat borstvoeding de optimale voeding is voor alle zuigelingen. Dit standpunt wordt in Nederland actief gepromoot door het Nederlands centrum Jeugdgezondheid (www.ncj.nl). Indien borstvoeding onvoldoende aanwezig is of om andere redenen niet haalbaar is kan gebruik worden gemaakt van standaard zuigelingenvoeding. Advies is om bij de leeftijd van vier maanden te starten met de introductie van bijvoeding.

Kosten

Er zijn geen kosten verbonden aan het adviseren van borstvoeding.

Haalbaarheid

Voor een groot deel van de zuigelingen met CF zal het exclusief voeden met borstvoeding haalbaar zijn. Indien er sprake is van onvoldoende productie of het achterblijven van de groei of om welke andere reden dan ook is zuigelingenvoeding een goed alternatief.

Aanbevelingen

Adviseer exclusief voeden tot vier maanden met borstvoeding als voorkeursoptie, indien dit niet mogelijk is, adviseer standaard zuigelingen voeding. Vanaf vier maanden kan naast borstvoeding gestart worden met de introductie van bijvoeding.

Adviseer alleen energieverrijkte of monomere/oligomere zuigelingen voeding als er sprake is van onvoldoende gewichtstoename.

Start met de toediening van sondevoeding indien het niet mogelijk is om alleen via orale inname (inclusief energieverrijkte zuigelingenvoeding en drinkvoeding) aan de voedingsbehoeften te voldoen. Bespreek met alle betrokken disciplines de achteruitgang van de groei en de mogelijke oorzaken/oplossingen hiervan.

Literatuur

- den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1026-1035. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.050.
- Ellis L, Kalnins D, Corey M, Brennan J, Pencharz P, Durie P. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):270-6.
- Jadin SA, Wu GS, Zhang Z, Shoff SM, Tippetts BM, Farrell PM, Miller T, Rock MJ, Levy H, Lai HJ. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 y of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. *Am J Clin Nutr.* 2011 May;93(5):1038-47. doi: 10.3945/ajcn.110.004119.
- Mann KD, Basterfield L, Wright C, Parkinson K, Reilly JK, Reilly JJ, Adamson AJ, Pearce MS; GMS core team. Birth weight and adolescent blood pressure measured at age 12 years in the Gateshead Millennium Study. *J Dev Orig Health Dis.* 2019 Jan 9:1-6. doi: 10.1017/S2040174418001095.
- Saxby N., Painter C., Kench A., King S., Crowder T., van der Haak N. and the Australian and New Zealand Cystic Fibrosis Nutrition Guideline Authorship Group (2017). Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand, ed. Scott C. Bell, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Sydney.
<https://www.thoracic.org.au/documents/item/1045>
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016 Jun;35(3):557-77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.

Geldigheid & Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Voeding bij kinderen met CF in de leeftijd van 0-24 maanden	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en Roundtable werkgroep diëtisten, NVD en NVMDL	Nieuwe voedingsrichtlijnen voor kinderen in de leeftijd van 0-24 mnd met CF. Op korte termijn zijn er geen studies te verwachten bij kinderen in de leeftijd van 0-24 maanden.

Module 14 Vitamines ADEK

Uitgangsvraag

Welke vitamines moeten patiënten slikken en hoe weet je of de dosering adequaat is?

Inleiding

Door de verstoorde absorptie van voedingsstoffen in de darm kan bij patiënten met CF een deficiëntie van de vet-oplosbare vitamines A, D, E en K ontstaan (Turck, 2016). Dit treedt met name op bij patiënten met exocriene pancreasinsufficiëntie, hoewel dit ook gezien kan worden bij patiënten die pancreas sufficiënt zijn (Rana, 2014; Dorlochter, 2002). Daarom is het noodzakelijk bij patiënten met exocriene pancreasinsufficiëntie direct na de diagnose te starten met suppletie van deze vet-oplosbare vitamines. Na 3 tot 6 maanden worden de serum- of plasmaspiegels opnieuw bepaald en de suppletie zo nodig aangepast; daarna volstaat een jaarlijkse bepaling. Bij exocriene pancreas sufficiënte patiënten is het voldoende om de vitamine spiegels jaarlijks te vervolgen en bij deficiëntie tot suppletie over te gaan.

Zoeken en selecteren

Niet van toepassing, er is geen systematische zoekactie gedaan in verband met het aard van het onderwerp en de recente ESPEN-ESPGHAN-ECFS-richtlijn .

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing, er is geen systematische zoekactie gedaan in verband met het aard van het onderwerp en de recente ESPEN-ESPGHAN-ECFS-richtlijn .

Overwegingen.

Suppletie van vet-oplosbare vitamines bij exocriene pancreasinsufficiëntie

Controle van de serum- of plasmaspiegels van vitamine A (retinol) en vitamine D (25-OH vitamine D) is op routine basis goed mogelijk. Ditzelfde geldt voor vitamine E (alfa-tocoferol). Door de relatief lage serum lipide spiegels bij patiënten met CF, waardoor secundair ook de vitamine E spiegel laag is, zou de verhouding alfa-tocoferol/cholesterol mogelijk een betere maat zijn om een vitamine E deficiëntie bij patiënten met CF vast te stellen. Voor vitamine K geldt dat de bepaling relatief duur is. Daarom wordt in de klinische praktijk als indirecte maat vaak de protrombine tijd of INR gebruikt, hoewel deze pas bij aanzienlijke vitamine K deficiëntie afwijkend wordt.

De overwegingen met betrekking tot suppletie van de individuele vet-oplosbare vitamines zijn niet gelijk, reden om deze hieronder afzonderlijk te bespreken.

Vitamine A

Van oudsher werden bij patiënten met CF ten gevolge van destijds moeilijk behandelbare vetmalabsorptie vaak aanzienlijke vitamine A deficiënties beschreven. Met de huidige pancreas enzymsuppletie is dit zeldzamer geworden en lijken de voorheen geadviseerde hoge dosis vitamine A en zijn voorlopers (betacaroteen) slechts zelden meer nodig, zeker omdat een hoge vetintake vaak gepaard gaat met een hoge retinol intake. Met een relatief lage vitamine A suppletie werden bij 98% van een grote groep Nederlandse kinderen en adolescenten met CF dan ook adequate serum spiegels gezien (Woestenenk, 2016). Daarom lijkt een dosering van 1000 tot 1500 IE vitamine A per dag (300 tot 500 µg retinol activiteit equivalenten) voldoende. Overwogen kan worden in plaats daarvan betacaroteen te suppleren. In beide gevallen moet aanpassing van de dosis op basis van de serum- of plasmaspiegel van vitamine A plaatsvinden. Zo nodig kan ook rekening gehouden worden een hoge vitamine A intake in de voeding. Verder zal bij een patiënt met CF die zwanger wil

worden, of zwanger is, de inname van vitamine A in ieder geval lager dan 10.000 IE per dag moeten blijven (Turck, 2016).

Zie voor dosering formularium.

Vitamine D

Een tekort aan vitamine D heeft negatieve consequenties voor de botdichtheid. Daarnaast is er een mogelijke relatie tussen de vitamine D spiegel en de longfunctie (Timmers, 2019). Dit betekent dat er naar gestreefd wordt om tenminste een normale vitamine D spiegel (50 nmol/l) te bereiken en te behouden (Sermet-Gaudelus, 2011). Hiervoor lijkt in de eerste levensjaren een startdosis van 400 IE/dag (10µg per dag) en daarna 800 IE/dag (20µg per dag) in het algemeen voldoende (Turck, 2016). Monitoring en aanpassing van de dosering wordt gedaan op basis van de serum- of plasmaspiegels, waarbij oudere kinderen tot 2000 IE per dag nodig kunnen hebben en volwassenen tot 4000 IE per dag (Turck, 2016).

Zie voor dosering formularium.

Vitamine E

Vitamine E beschermt tegen oxidatieve schade aan met name celmembranen en een ernstig tekort is geassocieerd met neurologische schade. Een dergelijk ernstig tekort wordt echter niet gezien bij patiënten met CF. Desalniettemin lijkt het verstandig om de serum tocoferol spiegel in het normale gebied te houden. Daarvoor is in het algemeen een relatief lage suppletie voldoende, waarbij in het eerste levensjaar 50 IE/dag lijkt te volstaan en daarna 100 IE/dag (Turck, 2016; Woestenenk, 2015). Ook hier wordt de suppletie zo nodig aangepast op basis van de serum- of plasmaspiegels.

Zie voor dosering formularium.

Vitamine K

Vitamine K is essentieel voor de synthese van een aantal cruciale bloedstollingsfactoren (II, VII, IX, X) en speelt daarnaast een rol bij het handhaven van de botdichtheid. Of suppletie ook nodig is voor alle patiënten met CF is op dit moment onduidelijk. Gezien het ontbreken van toxiciteit van vitamine K, ook bij hoge doses, valt te overwegen elke patiënt met CF vitamine K te geven, waarbij een dagdosering van 0,5 mg in de eerste levensjaren aangehouden kan worden en 1 mg per dag voor oudere kinderen en volwassenen. De dosis kan zo nodig worden aangepast op geleide van de periodieke PT/INR controles.

Zie voor dosering formularium.

Bij patiënten met CF gerelateerde leverziekte (CFRLD) is suppletie essentieel (in ieder geval 1 mg/dag en 5 mg/dag indien de PT/INR afwijkend is) om de bloedstolling maximaal te ondersteunen (Turck, 2016; Debray, 2011). Daarnaast dienen alle pasgeborenen met CF die geheel of grotendeels borst gevoed worden vitamine K suppletie te krijgen, overigens net als gezonde kinderen.

Gebruik van combinatiepreparaat

De therapietrouw met betrekking tot de voorgeschreven vitaminesuppletie is, zeker bij oudere kinderen en volwassenen, suboptimaal (Hollander, 2010). Alle vitamines in één preparaat (tablet of anderszins) kan helpen de therapietrouw te bevorderen. Een nadeel is dat aanpassingen van de dosering van individuele vitamines op basis van serum- of plasmaspiegels minder goed mogelijk zijn.

Aanbevelingen

Start bij patiënten met CF en exocriene pancreasinsufficiëntie direct na diagnose met suppletie van vet-oplosbare vitamines (ADEK).

Bij pancreassufficiënte patiënten kan dit gestart worden wanneer er bij serum- of plasmaspiegelcontrole een tekort wordt vastgesteld.

Zie voor dosering formularium.

Vervolg jaarlijks de spiegels van de vet-oplosbare vitamines A en 25-OH vitamine D en alfa-tocoferol.

Overweeg daarbij ook de ratio vitamine E/cholesterol te berekenen.

Overweeg verder om de protrombine tijd (PT/INR) te vervolgen als indirecte maat voor de vitamine K-spiegel, in plaats van de vitamine K-spiegel zelf.

Literatuur

- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10S:S29-36.
- Dorlochter L, Aksnes L, Fluge G. Faecal elastase-1 and fat-soluble vitamin profiles in patients with cystic fibrosis in Western Norway. *Eur J Nutr* 2002;41:148-52.
- Hollander FM, de Roos NM, Dopheide J, Hoekstra T, Teding van Berkhout F. Self-reported use of vitamins and other nutritional supplements in adult patients with cystic fibrosis. Is daily practice in concordance with recommendations? *Int J Vitamin Nutr Res* 2010;80: 408-15.
- Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, Coakley J, Lochhead A. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2014;67:605-8.
- Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS. European cystic fibrosis bone mineralization guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10S:S16-23.
- Timmers NKLM, Stellato RK, van der Ent CK, Houwen RHJ, Woestenink JW. Vitamin D intake, serum 25-hydroxy vitamin D and pulmonary function in paediatric patients with cystic fibrosis: a longitudinal approach. *Br J Nutr* 2019;121:195-201.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:557-77.
- Woestenink JW, Broos N, Stellato RK, Arets HG, van der Ent CK, Houwen RHJ. *Br J Nutr* 2015;113:1096-101.
- Woestenink JW, Broos N, Stellato RK, Arets HG, van der Ent CK, Houwen RHJ. Vitamin A intake and serum retinol levels in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:654-9.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Vitamines	NVK/NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT/ NVD/NVDML	-

Module 15 Screening op maligniteiten

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor vervroegde screening op colorectaal kanker bij patiënten met CF?

Inleiding

In Nederland start het bevolkingsonderzoek dikke darmkanker op 55-jarige leeftijd. Diverse publicaties wijzen er echter op dat patiënten met CF op jongere leeftijd darmpoliepen ontwikkelen en daarmee een verhoogde kans op het ontwikkelen van colorectaal carcinoom hebben. Deze kans is nog verder verhoogd na longtransplantatie als het gevolg van het gebruik van immunosuppressie. Oorzaak hiervoor zou gelegen kunnen zijn in de CFTR-genmutatie die zorgt voor stase van mucoïd materiaal in het colon met bacteriële overgroei en verandering van de microbiota tot gevolg, leidend tot een laaggradige inflammatie in het colon (Parkins, 2011; Meyer, 2011; Niccum, 2016).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

PICO 1: Hebben patiënten met CF, vergeleken met patiënten zonder CF, een hoger risico op colorectale adenomateuze poliepen en colorectale carcinomen?

PICO 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een vervroegde screening op colorectaal kanker, vergeleken met geen vervroegde screening op colorectaal kanker, bij patiënten met CF?

PICO 1

P (Patiënten): patiënten die een screening voor colorectaal kanker zijn ondergaan;
I (Interventie): patiënten met CF;
C (Comparison): patiënten zonder CF;
O (Outcome): risico op colorectale adenomateuze poliepen, risico op colorectale carcinomen.

PICO 2

P (Patiënten): patiënten met CF;
I (Interventie): vervroegde screening op colorectaal kanker;
C (Comparison): geen vervroegde screening op colorectaal kanker;
O (Outcome): colorectale adenomateuze poliepen, colorectaal kanker.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 14 augustus 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies, gepubliceerd vanaf 1987, over het risico op colorectaal kanker en de effecten van screening op colorectaal kanker in patiënten met CF. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 283 treffers op. Vergelijkende studies waarin het risico op colorectaal kanker in patiënten met CF is vergeleken met patiënten zonder CF zijn geïncludeerd (PICO1). Daarnaast werden er vergelijkende studies geïncludeerd waarin de (on)gunstige effecten van vervroegde screening op maligniteiten, is vergeleken met geen vervroegde screening op colorectaal kanker, in patiënten met CF (PICO2). Op basis van titel en abstract zijn in eerste instantie 49 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de

volledige tekst, zijn vervolgens 47 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Twee vergelijkende observationele studies die onderzochten of CF is geassocieerd met een verhoogd risico op colorectale neoplasie zijn geïnccludeerd (Hegagi, 2017; Gory, 2014).

Hegagi (2017) onderzocht in een case-control studie de verschillen in colorectale neoplasie tussen patiënten met CF en patiënten zonder CF. De case groep bestond uit 30 patiënten (63,6% man) van 18 jaar of ouder met een klinisch stabiele diagnose CF. De patiënten met CF hadden een gemiddelde leeftijd van $40,0 \pm 12,7$ jaar tijdens colonoscopie. Eén patiënt met CF werd gematcht met 5 patiënten zonder CF op basis van leeftijd (5-jaar interval) en geslacht (n=150). De 150 controle patiënten werden retrospectief en random geselecteerd vanuit een ziekenhuisdatabase die gegevens bevat van alle patiënten die een colonoscopie ondergingen in 2011. De onderzoekers waren geblindeerd voor de uitkomst. In de controlegroep werden patiënten die colonoscopie ondergingen vanwege een verhoogd risico op darmkanker, positieve Fecale Occult Bloed Test of andere aandoeningen die gerelateerd zijn aan een verhoogd risico op darmkanker (bijvoorbeeld IBD) geëxcludeerd (Hegagi, 2017).

Gory (2014) onderzocht in een retrospectieve case-control studie de verschillen in colorectale neoplasie tussen patiënten met CF en patiënten zonder CF. In de case groep zijn patiënten (n=50) met een CF diagnose die op zijn minst drie keer per jaar bij een longarts kwamen geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was $37,6 \pm 10,9$ (54% man). De controlegroep (n=100) bestond uit patiënten die een colonoscopie ondergingen in dezelfde periode. Een case werd gematcht met twee controles op leeftijd, geslacht en indicatie voor colonoscopie. Indicaties voor colonoscopie waren familie historie voor maligniteiten, rectale bloeding, ijzer deficiëntie, buikpijn, eerdere poliepen, diarree, constipatie en afwijkende foto's (Gory, 2014).

PICO1: Hebben patiënten met CF, vergeleken met patiënten zonder CF, een hoger risico op colorectale adenomateuze poliepen en/of colorectaal kanker?

Resultaten

Risico op colorectale adenomateuze poliepen

De studie van Hegagi (2017) vond een statistisch significant hoger aantal colorectale adenomateuze poliepen in patiënten met CF (43,3%), vergeleken met patiënten zonder CF (4,7%) (RR: 9,29; 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 4,04 tot 21,31). Eén van de patiënten met CF had geavanceerde (villieus) colorectale adenomateuze poliepen in de darm (3,3%) (Hegagi, 2017). In de studie van Gory (2014) was er ook een statistisch significant hogere odds op colorectale adenomateuze poliepen in patiënten met CF (26%) vergeleken met patiënten zonder CF (11%) (OR = 3,34; 95%BI 1,23 tot 9,08; p-value = 0,018). Het risico op geavanceerde colorectale adenomateuze poliepen (> 10 mm, villieuze component, hooggradige dysplasie, synchrone of metachrone adenomen of carcinomen of T1 adenocarcinoom) was ook significant verhoogd in patiënten met CF vergeleken (32%) met patiënten zonder CF (6%) (OR = 6,95; 95% BI: 2,30 tot 21,01; p = 0,01).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationele studies begint 'laag'. De bewijskracht van de uitkomstmaat risico op darmpoliepen is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (geen correctie voor confounders; patiënten in de controle groepen zijn geselecteerd op indicatie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Risico op colorectale carcinomen

In de studie van Gory (2014) was een statistisch significant hogere odds gevonden op een colorectale carcinomen in patiënten met CF (10%) vergeleken met patiënten zonder CF (2%) (OR = 10,0; 95%BI 1,2 tot 85,6; p-value = 0,03).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationele studies begint 'laag'. De bewijskracht van de uitkomstmaat risico op darmpoliepen is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (geen correctie voor confounders; patiënten in de controle groepen zijn geselecteerd op indicatie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Zeër laag GRADE	Het is onzeker dat patiënten met CF, vergeleken met patiënten zonder CF, een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van colorectale adenomateuze poliepen. <i>Bronnen: (Hegagi, 2017; Gory, 2014)</i>
Zeër laag GRADE	Het is onzeker dat patiënten met CF, vergeleken met patiënten zonder CF, een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van colorectale carcinomen. <i>Bronnen: (Gory, 2014)</i>

PICO2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een vervroegde screening op maligniteiten, vergeleken met geen vervroegde screening op maligniteiten, bij patiënten met CF?

Er zijn geen studies gevonden die de effecten van een vervroegde screening op colorectaal kanker vergeleek met geen vervroegde screening op colorectaal kanker, bij patiënten met CF.

Overwegingen

Verschillende publicaties laten zien dat mensen met CF een verhoogd risico op colorectaal carcinoom hebben vergeleken met de algemene bevolking. Maisonneuve publiceerden in 2013 een cohortstudie waarin de (Amerikaanse) CF Foundation patient registry (1990 tot 2009) werd afgezet tegen data van de algemene Amerikaanse bevolking (Maisonneuve, 2013).

Deze data toonde aan dat de gestandaardiseerde incidentieratio 6,2 (95% BI: 4,2 tot 9,0) is voor coloncarcinoom bij patiënten met CF zónder longtransplantatie. Er is een niet-vergelijkende studie gevonden naar de systematische CRC screening van mensen met CF. Deze studie laat zien dat 25% van de 88 gescreende personen een geavanceerd adenoom heeft en reeds 3% een colorectaal carcinoom (Billings, 2014). Daarnaast zijn er casusbeschrijvingen en kleine cohortstudies die laten zien dat bijna alle colorectaal carcinomen bij mensen met CF zich ontwikkelen vóór de leeftijd van 50 jaar en dat de tumoren in deze populatie zich met name in het rechter colon bevinden.

Recent verscheen een studie naar de kosteneffectiviteit van een screeningsprogramma naar colorectaal carcinoom voor mensen met CF (Gini, 2018). Er werd een microsimulatiemodel gebruikt (MISCAN-Colon) waarvoor het bestaande simulatiemodel werd aangepast aan de CF-populatie, onderverdeeld in twee groepen: mensen met CF mét en zónder longtransplantatie. De simulatie voorspelt dat voor mensen zonder longtransplantatie de optimale en kosteneffectieve strategie voor colonoscopie elke vijf jaar tussen de 40 en 75 jaar is en met longtransplantatie elke drie jaar tussen de 35 en 55 jaar.

Op grond van bovenstaande gegevens heeft de Amerikaanse CF stichting een consensusrichtlijn gebaseerd die tien aanbevelingen bevat waarvoor een beslissings-ondersteuningshulp is gemaakt (Hadjiliadis, 2017). Consensus is verkregen tussen diverse stichtingen waarin ook patiënten participeren. Vertrekpunt hierbij is samen beslissen tussen patiënt en medisch behandelteam waarbij de co-morbiditeit, veiligheid en kwaliteit van leven meegenomen wordt. Men is zich overigens zeer bewust van het relatieve gebrek aan solide wetenschappelijk onderzoek, met name het gebrek aan gerandomiseerde gecontroleerde trials waarbij de resultaten tussen gescreende en niet-gescreende patiënten worden vergeleken danwel de resultaten van colonoscopie versus andere screeningsmethoden. Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van CT colonografie, faecesonderzoek ((i)FOBT) of alleen een sigmoidoscopie. Belangrijk is een intensievere colonlavage dan bij mensen zonder CF.

Samenvattend zijn er tot op heden geen studies met een zeer hoge bewijskracht die vroegtijdige screening op adenomateuze poliepen in het colon bij mensen met CF rechtvaardigt. Wel zijn er voldoende aanwijzingen in retrospectief geanalyseerde CF databases dat mensen met CF op jongere leeftijd dan de algemene bevolking poliepen ontwikkelen, zeker wanneer zij een longtransplantatie hebben ondergaan. Het is mede om die reden de vraag of het ethisch is om nog langer te wachten met het bespreken van de mogelijkheid van een screenende colonoscopie met mensen met CF. Een dergelijke beslissing moet worden genomen in samenspraak met de patiënt en als vertrekpunt de kwaliteit van leven, pulmonale conditie, veiligheid en co-morbiditeit hebben.

Gezien de verhoogde pulmonale comorbiditeit (de meeste patiënten met CF zullen een ASA3 risico-classificatie worden beoordeeld) dient er extra aandacht te worden besteed aan de scopie-indicatie en sedatiekeuze. Voor sedatie bij colonoscopie bij CF-patiënten wordt naar de richtlijn Procedurele Sedatie en/of Analgesie (PSA) verwezen. De uitendelijke verantwoordelijkheid voor de aanvraag, procedure en uitvoering ligt uiteraard bij de endoscopist/MDL-arts. Er dient rekening mee worden gehouden dat het merendeel van de patiënten met CF een moeizame stoelgang heeft en dat er daarom een intensief schema voor colonlavage moet worden gevolgd. Mocht een colonoscopie in verband met comorbiditeit niet verantwoord worden geacht en zijn er toch zwaarwegende redenen om een colonoscopie te doen, kan overwogen worden een CT-colonografie te verrichten.

De uitkomsten van deze screenings-colonoscopieën zullen prospectief verzameld worden door de NCFS teneinde vast te kunnen stellen of de screening ook daadwerkelijk zinvol is. Daarnaast dient bij alle deelnemers ook een immunologische fecale occult bloedtest (iFOBT) worden afgenomen die gecorreleerd kan worden aan de uitkomst van de colonoscopie zodat deze test ook in de CF populatie gevalideerd kan worden (en mogelijk in de toekomst ook in deze groep als eerste screenings-tool ingezet kan worden).

Aanbevelingen

Start screenen op colorectaal carcinoom middels colonoscopie van mensen met CF elke vijf jaar vanaf een leeftijd van 40 jaar (na longtransplantatie vanaf 30 jaar). Indien poliepen worden gevonden nadien, screen volgens richtlijn 'surveillance na poliepectomie'.

Overleg samen met de patiënt en het behandelteam over de beslissing om een colonoscopie uit te voeren na afweging van comorbiditeit, veiligheid en kwaliteit van leven (zie stroomschema).

Voor sedatie bij colonoscopie bij CF-patiënten wordt naar de richtlijn Procedurele Sedatie en/of Analgesie (PSA) verwezen.

Mocht een colonoscopie in verband met co-morbiditeit niet verantwoord worden geacht en zijn er toch zwaarwegende redenen om een colonoscopie te doen, overweeg dan een CT colonografie te verrichten.

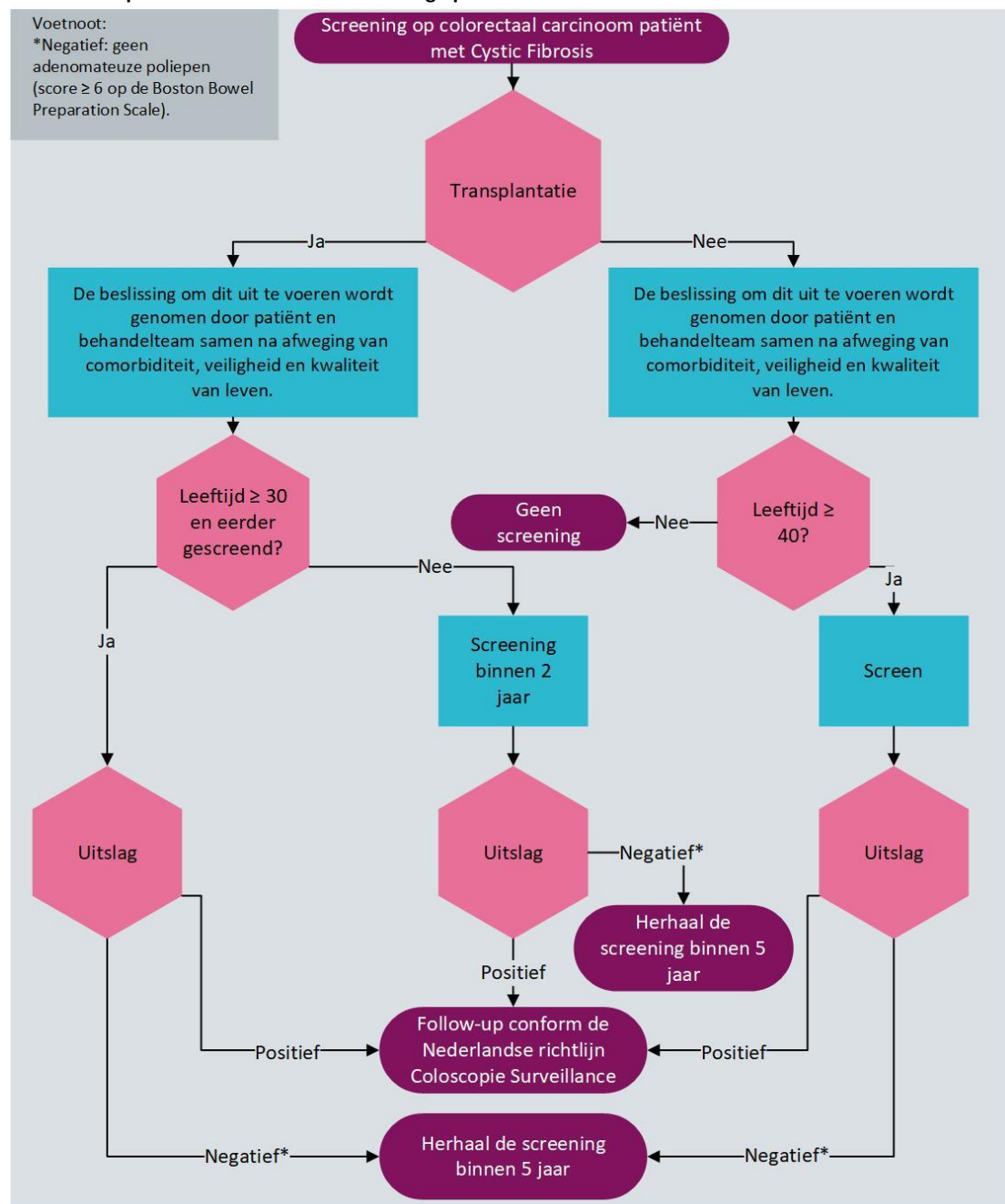
Literatuur

- Billings et al. Early colon screening of adult patients with cystic fibrosis reveals high incidence of adenomatous colon polyps. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:e85-e88.
- Gini et al. Cost effectiveness of screening individuals with cystic fibrosis for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018;154:556-567.
- Gory I, Brown G, Wilson J, Kemp W, Paul E, Roberts SK. Increased risk of colorectal neoplasia in adult patients with cystic fibrosis: a matched case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Oct;49(10):1230-6. doi:10.3109/00365521.2014.936035.
- Hadjiliadis et al. Cystic Fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. *Gastroenterology* 2017;154:736-745.
- Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB; Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):736-745.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.012.
- Hegagi M, Aaron SD, James P, Goel R, Chatterjee A. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16(6):759-762. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.009.
- Maisonneuve et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:122-129.
- Meyer KC, Francois ML, Thomas HK, Radford KL, Hawes DS, Mack TL, Cornwell RD, Maloney JD, De Oliveira NC. Colon cancer in lung transplant recipients with CF: increased risk and results of screening. *J Cyst Fibros*. 2011 Sep;10(5):366-9. doi: 10.1016/j.jcf.2011.05.003.
- Niccum DE, Billings JL, Dunitz JM, Khoruts A. Colonoscopic screening shows increased early incidence and progression of adenomas in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016 Jul;15(4):548-53. doi: 10.1016/j.jcf.2016.01.002.
- Parkins MD, Parkins VM, Rendall JC, Elborn S. Changing epidemiology and clinical issues arising in an ageing cystic fibrosis population. *Ther Adv Respir Dis*. 2011 Apr;5(2):105-19. doi:10.1177/1753465810386051.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Screening op maligniteiten	NVK/NVALT	2020	2015	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT	-

Aanverwant product: Stroomschema screening op colorectaal carcinoom



Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Initiatiefnemende verenigingen

NB1: Dit stroomschema is gebaseerd op: Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations Clinical Support Decision Tool; Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force, 2018

NB2: Dit stroomschema hoort bij de module 'Screening op maligniteiten' van de kwaliteitsstandaard 'Cystic Fibrosis'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2020 Versie 1 (18-06-2020)

Module 16 Behandeling met pancreasenzymen

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling met pancreasenzymen voor exocriene pancreasinsufficiënte patiënten met CF?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoeveel pancreasenzymen (pancreatic enzyme replacement therapy (PERT)) moeten pancreasinsufficiënte patiënten met CF gebruiken (met name maximumdosering)?
2. Hoe controleert de arts of de gebruikte dosis pancreasenzymen PERT voldoende is?
3. Wat is de optimale timing (voor/tijdens/na voeding) van de toediening van PERT?
4. Wanneer is er een indicatie voor toevoeging van een protonpomp remmer bij PERT?

Voor deelvragen 1,3 en 4 is de evidence synthese overgenomen uit de Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017 (Saxby, 2017).

Inleiding

Circa 80 tot 90% van de patiënten met CF is pancreasinsufficiënt. Dit betekent dat de spijsverteringsenzymen (pancreasenzymen) niet of onvoldoende worden geproduceerd en/of uitgescheiden door de pancreas. Normaal gesproken worden in de alvleesklier pancreasenzymen gevormd, die in de twaalfvingerige darm (duodenum) worden uitgescheiden, waar ze zich mengen met de voedselbrij. Op deze wijze worden macronutriënten (vetten, eiwitten en koolhydraten) tot kleine stukjes afgebroken om zo opgenomen te kunnen worden in het bloed. Deze sappen bestaan uit de enzymen lipase (vertering van vet), amylase (vertering van koolhydraten), protease (vertering van eiwit) en ook bicarbonaat (neutraliseren van maagzuur in duodenum).

Er bestaan kunstmatige pancreasenzymen die voor het nuttigen van voeding genomen moeten worden door patiënten met CF om zo de voedingsstoffen uit de voeding te kunnen opnemen. De dosering van de spijsverteringsenzymen gaat meestal op grammen vet in de voeding in combinatie met een maximum aan capsules per kilogram lichaamsgewicht per dag. Indien patiënten het maximum aantal capsules gebruiken maar er nog steeds klachten bestaan van malabsorptie (diarree, opgezette buik, winderigheid, buikpijn, niet goed groeien/aankomen in gewicht) wordt er in de praktijk vaak een protonpompremmer toegevoegd om de pH in het duodenum te verhogen of kan timing van de enzymeninnname worden aangepast naar tijdens of direct na de voeding. Deze interventies verbeteren mogelijk de werkzaamheid van de enzymen.

De kennis lacune bestaat uit het feit dat we niet goed weten hoe de individuele dosis enzymen te bepalen voor optimale vetabsorptie, hoe hoog kunnen we gaan (mogelijk ook bijwerkingen bij te hoge dosis PERT), welke test gebruikt kan worden om aan te geven dat de dosis enzymen adequaat is en of vastgesteld is of het toevoegen van een protonpompremmer of aanpassen van de timing van de toediening van enzymen daadwerkelijk kan leiden tot verbetering van vetabsorptie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 2a. Wat zijn de klinische effecten van instelling van dosis pancreasenzymen (PERT) op basis van symptomen/klinische uitkomsten vergeleken met dosis instelling van PERT op basis van laboratorium methoden in patiënten met CF?

Deelvraag 2b. Wat is de diagnostische accuratesse van de verschillende laboratorium testen om de vetabsorptie te meten ten behoeve van de monitoring van de dosis instelling van PERT.

Voor een aantal deelvragen zijn de zoekactie en evidencetabellen overgenomen van een bestaande richtlijn waarin deze vragen ook onderzocht zijn. *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, (Saxby, 2017)*. De search is daarbij geüpdatet in april 2018.

- Deelvraag 1. Hoe dient PERT te worden gedoseerd voor patiënten met CF om de vetabsorptie te optimaliseren?
- Deelvraag 3. Wat is het effect van timing van PERT toediening in relatie tot de maaltijd op de werking van PERT bij patiënten met CF?
- Deelvraag 4. Is er bewijs dat het gebruik van zuurremmende medicatie zorgt voor betere werking van PERT bij patiënten met CF?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verschil in malabsorptie, groei (BMI), kwaliteit van leven en levensverwachting (zoekvraag 2a) en diagnostische accuratesse (zoekvraag 2b) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 9 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 144 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

1. Studiepopulatie komt overeen met patiëntengroep uit zoekvraag 2a en zoekvraag 2b.
2. De test komt overeen met die genoemd in zoekvraag 2a en zoekvraag 2b.
3. Betreft primair (origineel) vergelijkend onderzoek of systematische review.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 28 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd. Deze twee studies beantwoorden echter alleen de vraag over de diagnostische accuratesse van de verschillende laboratorium testen om de vetabsorptie te meten ten behoeve van de monitoring van de dosis instelling van PERT (zoekvraag 2b).

In aan aanvullende search over zuur steatocriet met 133 treffers werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd voor zoekvraag 2b.

Zoekvraag 2a. Er zijn geen studies geselecteerd om de vraag over de klinische effecten van instelling van dosis pancreasenzymen (PERT) op basis van symptomen/klinische uitkomsten vergeleken met dosis instelling van PERT op basis van laboratorium methoden in patiënten met CF te beantwoorden.

Zoekvraag 2b. Drie accuratesse studies (Caras, 2011; Kent, 2018; Walkowiak, 2010) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Voor de deelvragen 1, 3 en 4 is de search overgenomen uit de *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*:

In de databases Embase, CINAHL, PubMed, AustHealth en Cochrane is gezocht van januari 2002 tot juni 2016 tot 24 februari 2016 breed gezocht met relevante zoektermen naar studies over pancreasenzym therapie en pancreasinsufficiëntie bij patiënten met CF. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

Inclusie criteria waren studies specifiek met patiënten met CF en systematische reviews. Exclusie criteria waren studies die niet specifiek ingingen op de onderzoeksvraag, case reports, richtlijnen en consensus documenten en beschrijvende reviews.

De search is daarbij geüpdatet in april 2018.

Deelvraag 1: Er zijn 19 studies (Trapnell, 2009; Graff, 2010a; Graff, 2010b; Littlewood, 2011; Konstan, 2010; Kashirskaya, 2015; Borowitz, 2006a; Borowitz, 2006b; van de Vijver, 2011; Konstan, 2004; Borowitz, 2012; Wooldridge, 2009; Wooldridge, 2014; Konstan, 2013; Brady, 2006; Baker, 2005; Haupt, 2011; Trapnell, 2011; Munck, 2009) geselecteerd over dosering van PERT opgenomen in de literatuuranalyse van de *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*. De update heeft hier één studie aan toegevoegd (Schechter, 2018).

Deelvraag 3: Er is één studie (van der Haak, 2016) geselecteerd over timing van PERT opgenomen in de literatuuranalyse van de *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*. Uit de update zijn er geen nieuwe studies geselecteerd.

Deelvraag 4: Er zijn drie studies (Ng, 2014; Proesmans, 2003; Francisco, 2002) geselecteerd over de meerwaarde van het toevoegen van protonpompinhibitoren aan PERT opgenomen in de literatuuranalyse van de *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn overgenomen in evidencetabellen van de *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*. Uit de update zijn er geen nieuwe studies geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1, 3 en 4 zijn in het Engels beschreven omdat de literatuursamenvatting is overgenomen uit de *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*.

Resultaten (deelvraag 1) as described in Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017.

How should PERT be dosed for people with CF to optimise fat absorption?

Studies looking at optimal PERT dosing in CF differ in enzyme preparation used, dose provided, treatment duration and age of patients. A wide range of doses has been shown to be safe and effective.

Dosing of PERT

Internationally, guidelines give recommendations for both dosing PERT based on units of lipase/kg/meal and units of lipase/g of fat consumed (Turck, 2016; Borowitz, 2009; Stalling,

2008; Borowitz, 2002). Dosing per meal and snack has been used due to ease of adherence with this method compared to dosing per gram of fat intake. In clinical trials, both dosing per gram of fat (Trapnell, 2009; Graff, 2010a) and dosing per meal (Littlewood, 2011; Konstan, 2010; Kashirskaya, 2015; Borowitz, 2006a; Borowitz, 2006b; van de Vijver, 2011; Konstan, 2004; Borowitz, 2012; Wooldridge, 2009; Wooldridge, 2014; Konstan, 2013; Brady, 2006) have been shown to be effective in children and adults.

Guidelines suggest various ranges in which to dose PERT, with a maximum of 2500 IE lipase/kg/meal and 4000 IE lipase/g fat consistently suggested (Turck, 2016; Borowitz, 2009; Stalling, 2008; Borowitz, 2002). Two small prospective dose ranging studies of short duration report no improvements in coefficient of fat absorption (CFA) with doses > 500 IE lipase/kg/meal (Borowitz 2006b; van den Vijver, 2011). Larger retrospective observational studies report conflicting results of no association between PERT dose and growth outcomes (Baker, 2005), and higher BMI percentiles or weight-for-age z score and weight-for-length percentiles in those with a higher mean PERT dose per kg per day (Haupt, 2011; Schechter, 2018).

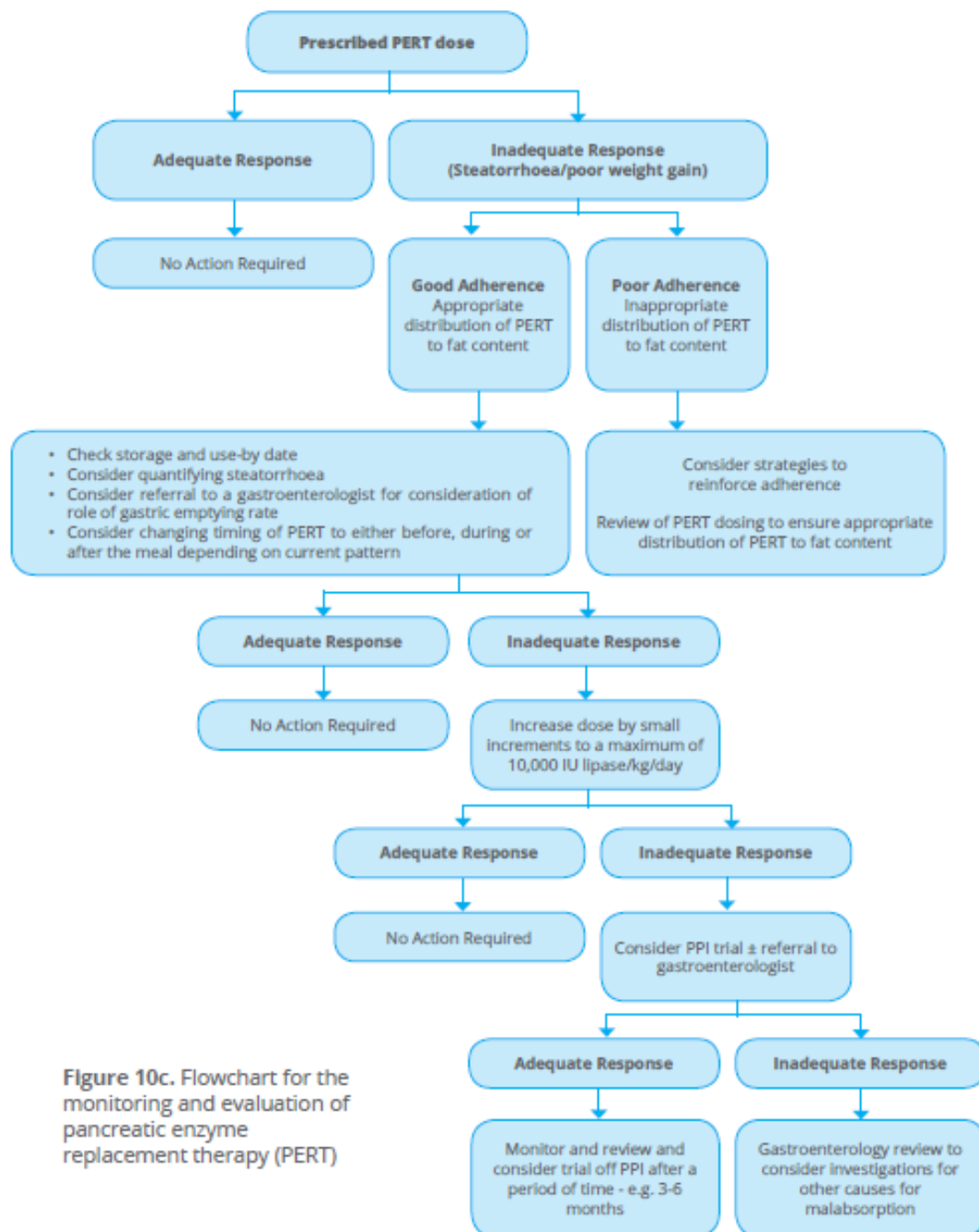
Maximum daily dose

A maximum dose of 10 000 IE lipase/kg/day was recommended 516 following observations that doses above 6000 IE lipase/kg/meal (Freiman, 1996) and a mean of 50 000 IE lipase/kg/day were associated with fibrosing colonopathy (FitzSimmons, 1997). While this maximum is still generally accepted, the median dose in the control group of the US case-control study investigating fibrosing colonopathy was 13.393 IE lipase/kg/day (FitzSimmons, 1997), giving rise to the idea that this maximum may be too conservative.

This may be particularly pertinent to neonates and young infants who in the newborn phase may feed up to 12 times per day and therefore may exceed the recommended dose for a short time (Borowitz, 2013). It can also be challenging to remain below the maximum suggested dose in individuals with particularly high fat diets or who are on oral or enteral nutrition support.

While there is some suggestion that the maximum of 10 000 IE lipase/kg/day may be exceeded without harm in the short term, this should be done with caution and in consultation and regular review with an experienced gastroenterologist and dietitian. Longer term studies are required to determine whether exceeding the suggested upper limit of 10.000 IE lipase/kg/day for an extended time period is safe. Other factors contributing to poor weight gain and malabsorption related to PERT efficacy such as adherence and timing of PERT in relation to a meal should be considered before increasing PERT dose (see figure 10c). Until further evidence is available, it is recommended that health professionals follow the recommendations outlined below when dosing PERT for people with CF.

In conclusion, there is insufficient evidence to suggest specific doses of PERT to support optimal fat absorption in individuals with CF. Doses within current guidelines of < 4000 IE lipase/g of fat and < 2500 IE lipase/kg/meal have been shown to be safe and efficacious. There is insufficient evidence to suggest a maximum dose of PERT. Studies show, however, that doses ≤ 10 000 IE lipase/kg/day are safe as assessed by adverse events. In a small number of studies, this maximum dose has been exceeded in the short term with no reports of adverse events including fibrosing colonopathy. There is insufficient evidence to suggest whether dosing per gram of fat or per kg of body weight per meal is more efficacious. Both methods have been shown to be efficacious. There is insufficient evidence to suggest how PERT is best dosed to optimise efficacy in enteral feeding.



Beschrijving en resultaten studies (deelvraag 2)

Hoe controleert de arts of de gebruikte dosis pancreasenzymen (PERT) voldoende is?

Caras (2011) heeft in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde 2-periode crossover studie onderzocht wat de geschiktheid en klinische bruikbaarheid is van het verzamelen van ontlastingsmonsters voor vetbepaling als een alternatief voor het compleet verzamelen en meten van 72 uur CFA (coefficient of fat absorption) bij patiënten met EPI (exocrine pancreatic insufficiency) veroorzaakt door CF.

Het betrof 16 proefpersonen van 7 tot 11 jaar, geïncludeerd vanuit 10 verschillende centra tussen 13 juni 2008 en 1 december 2008. De mediane leeftijd was 8,0 (range 7 tot 11) jaar,

waarvan 12 jongens (71%). De proefpersonen ontvingen PERT van 12.000-lipase-eenheden capsules met vertraagde afgifte.

De proefpersonen waren gerandomiseerd naar één van de twee behandelsequenties gedurende een periode van vijf dagen: PERT vervolgens placebo, of placebo en dan PERT met een uitspoelfase van drie tot 14 dagen tussen hun gebruikelijke PERT. De metingen van vetabsorptie werden verricht in periode met en zonder gebruik van PERT.

De verkregen ontlastingsmonsters werden geanalyseerd op vet als een percentage van droog gewicht (percentage vet (PF)) met behulp van vier verschillende bemonsteringsmethoden¹) de eerste stoelgang op elke dag; 2) de laatste stoelgang op elke dag; 3) willekeurig gekozen stoelgangen, elk op een andere dag; 4) een enkele willekeurige steekproef die is geselecteerd ongeacht dag en werden vervolgens vergeleken met 72-uurs CFA-gegevens die ook werden verzameld.

De totale dagelijkse vetinname werd bepaald aan de hand van de voedingsinname van de proefpersoon, dat werd vastgelegd in een eetdagboek dat bijgehouden werd in de ontlasting verzamelperioden.

Individuele ontlastingsmonsters werden geanalyseerd op vetgehalte. De methoden die werd gebruikt voor de evaluatie van de associatie tussen CFA en PF zag er als volgt uit: De PF-waarden (percentage vet) werden vergeleken met CFA-waarden als continue variabelen met behulp van correlatiecoëfficiënten en checks op lineariteit en als dichotome variabelen met een CFA-cut-off waarde van 80% omdat een CFA-waarde < 80% over het algemeen wordt beschouwd als een indicatie voor het niet goed absorberen van vet uit de darmen (vet in de ontlasting).

Diagnostische accuratesse vetpercentage methode door middel van meervoudige ontlastingsmonsters ten opzichte van 72-uurs ontlasting verzameling (Caras, 2011)

De PPV's (positive predictive value), sensitiviteit en specificiteit voor de vergelijking van de PF-waarden (percentage vet) verkregen met behulp van elk van de vier verschillende ontlastingsmonsters methoden in vergelijking met de CFA-waarden als een dichotome variabele worden getoond in tabel in de evidencetabel.

Voor de drie meervoudige steekproefmethoden waren PF-waarden $\leq 30\%$ voorspellend voor CFA-waarden van $\geq 80\%$, zoals aangetoond door de PPV, sensitiviteits- en specificiteitswaarden van $\geq 0,89$. ROC-curven van gevoeligheid versus 1-specificiteit vertoonde hoge nauwkeurigheid (AUCs $\geq 0,93$) voor de meervoudige steekproefmethoden. De PPV en sensitiviteitswaarden van 0,88 en 0,78, waren lager bij de $\leq 30\%$ PF-drempel voor de methode met één steekproef vergeleken met de veelvoudige steekproef methoden; een AUC van 0,91 in de ROC-grafiek gaf iets aan lagere nauwkeurigheid.

De continue data zijn ook geanalyseerd, hierbij werden statistisch significante maar niet excellente associaties gevonden met de Pearson correlatiecoëfficiënt van 0,91 voor de eerste stoelgang op elke dag; 0,86 de laatste stoelgang op elke dag en 0,84 voor drie willekeurig gekozen stoelgangen, elk op een andere dag tussen PF en CFA bij de drie meervoudige steekproefmethoden. De correlaties waren lager (0,70) voor de enkelvoudige steekproefmethode. Dit is zichtbaar gemaakt in scatterplots (figure 4) met betrouwheidselipsen (Caras, 2011). Een langgerektere betrouwbaarheid elips geeft hierbij een beter correlatie aan.

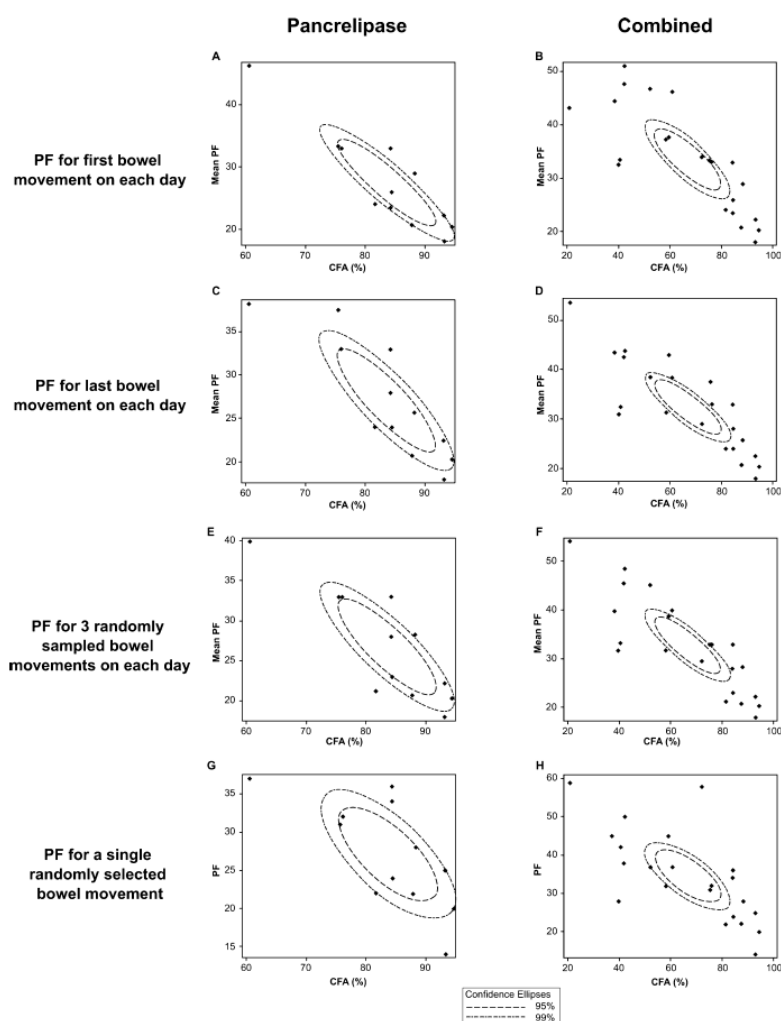


FIGURE 4. Scatterplots of PF vs coefficient of fat absorption to verify association of the 2 parameters as a continuous variable ($P < 0.001$ for all of the Pearson and Spearman correlations unless otherwise stated). A and B, Percentage fat (PF) for the first bowel movement on each day for the pancrelipase and combined groups, respectively. C and D, PF for the last bowel movement on each day for the pancrelipase and combined groups, respectively. E and F, PF for 3 randomly selected bowel movements, each on a different day, for the pancrelipase ($P = 0.002$ [Spearman]) and combined groups, respectively. G and H, PF for a single randomly selected bowel movement for the pancrelipase ($P = 0.011$ [Pearson]; $P = 0.009$ [Spearman]) and combined groups, respectively.

Bron: Caras, 2011

Samenvattend, suggereren de studieresultaten dat drie losse ontlastingsmonsters op drie opeenvolgende dagen en enkelvoudige ontlastingsmonsters mogelijk een alternatief kunnen zijn voor de 72-uurs vetbalans. Gezien het kleine aantal deelnemers is deze studie echter onvoldoende gepowered om hier een betrouwbare uitspraak over te doen. Daarnaast omvat de studie van Caras (2011) geen (externe) validatie van de gevonden resultaten.

De studie van Kent (2018) was gericht op het evalueren van de pancreasfunctie status door gebruik te maken van zowel de ^{13}C Mixed Triglyceride Breath Test (^{13}C -MTG ademtest) met niet-dispersieve infraroodspectroscopie (NIRS) en de FE1-metingen bij 24 baby's (variërend in leeftijd van 1 tot 13 maanden (20, < 6 maanden oud)) die borst- (n=12) en flesvoeding (n=12) kregen (10 meisjes en 14 jongens), gediagnosticeerd met CF door neonatale screening. De kwantitatieve 72-uurs fecale vet-excretie-test diende als een gouden standaard voor de vergelijking.

Alle baby's met CF kregen een 72-uurs ontlasting vetbalansonderzoek, ^{13}C -MTG ademtest en een FE1-metingen (zowel een monoclonal en polyclonale test). Orale inname van het

pancreasenzym (PERT; indien al begonnen) werd minstens acht uur vóór het begin van de ¹³C-MTG-ademhaling test en één dag voor de fecale vet- en FE1-beoordeling gestopt. FE-1 test is weggelaten uit de resultaten omdat dit niet relevant is voor monitoring.

72-uurs ontlasting vetbalansonderzoek (Kent, 2018)

Ontlastingsmonsters werden verzameld voor alle baby's met CF gedurende een periode van 72 uur. Tevens werd, voor zuigelingen op flesvoeding, geregistreerd hoeveel en welke voeding de baby had ingenomen. De alveesklier werd als toereikend gedefinieerd bij fles gevoede zuigelingen jonger dan 6 maanden als 72-uurs fecaal vet uitscheiding < 10% van de vetinname was en bij borst gevoede baby's jonger dan zes maanden op basis van fecale vetafscheiding < 2 g/dag. Bij baby's ouder dan zes maanden was dat een 72-uurs fecaal vet uitscheiding ≤ 7% van de orale vetinname.

¹³C Mixed Triglyceride Breath Test (Kent, 2018)

De database van het IRIS-systeem biedt in zijn software de resulterende gegevens van een groep gezonde individuen de optie om de status van de pancreasfunctie te beoordelen. De bepaling van de status van de alveesklierfunctie is gebaseerd op de cumulatieve dosis van het % ¹³C herstel (cPDR) waarde na vijf uur, met een minimumreferentie van % ¹³C cPDR-waarde van 13 (gekozen als afkappunt voor PS).

Vergelijking ¹³C Mixed Triglyceride Breath Test versus 72-uurs ontlasting vetbalansonderzoek (Kent, 2018)

Het gemiddelde gewicht voor de 72-uurs ontlastingsverzameling was 73.8 ± 45.6 g. Het gemiddelde vetpercentage was 3.1 ± 2.9 g per dag (range < 0,1 tot 9,4 g/dag).

Van de 24 baby's met CF, waren er 13 pancreassufficiënt (PS) (ontlasting vetpercentage range < 0,1 tot 1,9 g/dag) en 11 pancreasinsufficiënt (PI) (ontlasting vetpercentage range 2,9 tot 9,4 g/dag).

Voor de MTG was het gemiddelde basale verschil in resultaten bij de 24 baby's met CF - 26.7 ± 3.8%.

De sensitiviteit (optie 1) is 82% voor PI en 38% voor PS. De specificiteitspercentages zijn 38% voor PI en 82% voor PS. De sensitiviteit (optie 2) zijn 100% voor PI en 31% voor PS. De specificiteitsniveaus zijn 31% voor PI en 100% voor PS. Continue data voor vetpercentage van de 72 uren verbalans versus de ademtestwaarden zijn niet weergegeven in dit artikel.

Samenvattend, de studieresultaten van de ¹³C-MTG adem test met behulp van NDIRS laten zien dat het geen geschikt alternatief is voor de bepaling van pancreasfenotype in CF-zuigelingen vergeleken met het 72-uurs ontlasting vetbalansonderzoek. Specifiek presteerden beide testen slecht in het herkennen van het PS-fenotype; door de ¹³C-MTG ademtest werden slechts 7 (optie 1) en 4 (optie 2) van de 13 PS-kinderen op vetbalanstests correct geïdentificeerd met een lage sensitiviteit van 31% tot 38%.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse van de vetbalans methode door middel van meervoudige ontlastingsmonsters ten opzichte van 72-uurs ontlasting verzameling (Caras, 2011) is met drie niveaus verlaagd gezien het gebrek aan een gouden standaard (één niveau) imprecisie vanwege het zeer gering aantal proefpersonen (12 kinderen) (één niveau), daarnaast betreft het hier alleen kinderen van 7 tot 11 jaar, het is onduidelijk of deze uitkomsten ook gelden voor baby's en adolescenten met CF, hierdoor is de bewijskracht met één niveau verder verlaagd (indirectheid) naar in totaal een GRADE van zeer laag. Ook

speelt publicatiebias wellicht een rol gezien de studie gesponseerd is door Abbott en de auteurs daar werkten ten tijde van de studie en het schrijven van het artikel.

Bewijskracht

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse van de ¹³C Mixed Triglyceride Breath Test in vergelijking met het 72-uurs ontlasting vetbalansonderzoek is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE van laag door het gebrek aan een gouden standaard en imprecisie vanwege het gering aantal proefpersonen (24 baby's).

Accuratesse van zuur steatocriet versus ontlasting vetbalansonderzoek

Walkowiak (2010) onderzocht 55 patiënten met CF, in de leeftijd van 7 tot 18 jaar zonder steatorroe of met milde steatorroe (< 10g/dag). Alle patiënten waren pancreasinsufficiënt en ontvingen 2.000 tot 10.000 units lipase/kg lichaamsgewicht per dag. In al deze patiënten werd zuur (acid) steatocriet (AS), ontlasting vet concentratie (FFC) en ontlastingsvet excretie (FFE) gemeten in een 24-uurs ontlasting verzameling (1 tot 3 keer), dit waren in totaal 149 samples. In 50 patiënten was de ontlasting op drie opeenvolgende dagen verzameld en was de AS, FFC en FFC berekend. De gemiddelde waardes werden gebruikt voor de analyse.

AS < 10% werd beschouwd als normaal en > 20% was abnormaal, dit werd gebruikt als afkapwaardes om de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PVW) en negatief voorspellende waarde (NVW) te berekenen. Over het algemeen waren de accuratesse uitkomsten matig (zie tabel 16.1 en 16.2).

Tabel 16.1 Accuratesse van zuur steatocriet voor bepaling van een abnormale ontlastings vet concentratie gebaseerd op 24-uurs en 72-uurs ontlasting verzameling

	Afkapwaarde voor AS			
	24-uurs ontlasting verzameling		72-uurs ontlasting verzameling	
	10%	20%	10%	20%
Sensitiviteit %	66	32	62	15
Specificiteit %	60	90	58	100
PVW	54	69	62	100
NVW	71	65	58	52

AS=Acid steatocriet; PVW=positief voorspellende waarde; NVW=negatief voorspellende waarde

Tabel 16.2 Accuratesse van zuur steatocriet voor bepaling van de abnormale ontlastings vet excretie gebaseerd op 24-uurs en 72-uurs ontlasting verzameling

	Afkapwaarde voor AS			
	24-uurs ontlasting verzameling		72-uurs ontlasting verzameling	
	10%	20%	10%	20%
Sensitiviteit %	57	41	75	38
Specificiteit %	51	89	52	98
PVW	32	59	23	75
NVW	74	79	92	89

AS=Acid steatocriet; PVW=positief voorspellende waarde; NVW=negatief voorspellende waarde

De correlaties tussen FFE/FFC en AS gebaseerd op de 24-uurs ontlasting verzameling waren zwak, respectievelijk $r=0,208$, $p<0,011$ en $r=0,362$, $p<0,00006$. De correlaties tussen FFE/FFC en AS gebaseerd op de 24-uurs ontlastingsverzameling waren zwak, respectievelijk $r=0,208$, $p<0,011$ en $r=0,362$, $p<0,00006$. Dezelfde correlatie voor de 72-uurs ontlasting verzameling was iets sterker, nog steeds relatief zwak, respectievelijk $r=0,394$, $p<0,005$ en $r=0,454$, $p<0,001$.

Bewijskracht

De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratesse uitkomsten van zuur steatocriet is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE van laag door het gebrek aan een gouden standaard en imprecisie vanwege het gering aantal proefpersonen (55 adolescenten).

Resultaten (deelvraag 3) as described in Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017.

Does the timing of PERT administration in relation to a meal impact PERT efficacy in people with CF?

One study found that PERT was equally effective in promoting normal lipase activity when taken before or after a meal. This study also showed that for some individuals, changing the timing of PERT from before to after a meal, or vice versa, improved or normalised lipase activity (van der Haak, 2016). A trial of changing PERT timing in relation to a meal can be considered in those with symptoms of fat malabsorption or poor growth once other treatment strategies such as adherence have been considered.

Resultaten (deelvraag 4) as described in Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017.

Is there evidence to support the use of acid suppression medications to improve PERT efficacy for people with CF?

A Cochrane review investigating drug therapies for reducing gastric acidity concluded that trials have shown limited evidence that agents that reduce gastric acidity improve fat absorption (Ng, 2014).

Conclusies

PICO 1 dosing from Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017.

Very low GRADE	There is insufficient evidence to recommend specific doses of PERT required to support optimal fat absorption in people with CF. A wide range of doses have been shown to be effective. Sources: (Trapnell, 2009; Graff, 2010a; Graff 2010b; Littlewood, 2011; Konstan, 2010; Kashirskaya, 2015; Borowitz, 2006a; Borowitz, 2006b; van de Vijver, 2011; Konstan, 2004; Borowitz, 2012; Wooldridge, 2009; Wooldridge, 2014; Konstan, 2013; Brady, 2006; Baker, 2005; Haupt, 2011; Trapnell, 2011; Munck, 2009, Saxby, 2017)
-----------------------	--

PICO 2 monitoring

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het nemen van meervoudige ontlastingsmonsters (3 monsters op 3 opeenvolgende dagen) en het meten van het vetpercentage een geschikte alternatieve methode kan zijn voor een 72 uur verzameling van ontlasting met een CFA-berekening. Bronnen: (Caras, 2011)
------------------------	--

Laag GRADE	De ¹³C-MTG ademtest stelt geen nauwkeurige diagnose van pancreas insufficiëntie in CF-zuigelingen en er kan niet op worden vertrouwd om deze als alternatief te gebruiken voor de 72-uurs fecale vetbepalingen. Bewijs voor gebruik in andere leeftijdsgroepen ontbreekt. Bronnen: (Kent, 2018)
-------------------	--

Laag GRADE	Zuur steatocriet stelt geen nauwkeurige diagnose van ontlastings vetconcentratie en ontlastingsvet excretie bij patiënten met CF zonder steatorroe of met milde steatorroe en er kan niet op worden vertrouwd om deze als alternatief te gebruiken voor 72 uur verzameling van ontlasting in deze subgroep.
-------------------	--

	<i>Bronnen: (Walkowiak, 2018)</i>
--	-----------------------------------

PICO 3 timing from *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*

Very low GRADE	Limited evidence suggests PERT is equally effective when taken before or after a meal in individuals with CF. It also suggests that for some individuals, changing PERT timing in relation to a meal may improve PERT efficacy. <i>Sources: (van der Haak, 2016)</i>
-----------------------	---

PICO 4 PPI from *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis: in Australia and New Zealand, 2017*

Low GRADE	There is insufficient evidence to support for or against the use of acid suppression medication to improve PERT efficacy by increasing fat absorption for people with CF. <i>Bronnen: (Ng, 2014)</i>
------------------	---

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs en balans tussen voor- en nadelen

Er is geen bewijs dat een bepaalde dosis PERT zorgt voor optimale vetabsorptie. Door de vele en individueel verschillende factoren die werking van PERT beïnvloeden, zoals onder andere maaglediging, zuurgraad in de maag en mogelijk ook het gebruik van CFTR modulators, is het onwaarschijnlijk dat er één universele optimale dosering bestaat van PERT. Voor de startdosering van PERT wordt geadviseerd uit te gaan van de startdoseringen geadviseerd in de ESPEN-ESPGHAN-ECFS richtlijn uit 2012 die overeenkomt met de Noord Amerikaanse CF foundation richtlijn uit 2009. Individuele instelling en regelmatige evaluatie van de PERT dosering is noodzakelijk. Dosereren van PERT op basis van gram vet in de voeding sluit het dichtst aan bij de fysiologische uitscheiding van pancreasenzymen. Er is echter geen bewijs dat deze doseringswijze in de praktijk superieur is aan een vaste dosering per maaltijd op basis van lichaamsgewicht, deze laatste methode kan eenvoudiger zijn voor sommige patiënten. Derhalve lijkt rationeel te kiezen voor doseren op basis van gram vet in de voeding, maar te kiezen voor een vaste dosering op basis van lichaamsgewicht of een combinatie van beide methoden indien dit voor de patiënt en verzorgers beter haalbaar is.

Er is geen bewijs dat monitoren met testen beter is dan monitoring op groei. De 72-uurs vetbalans is de klinisch meest toegepaste test en wordt beschouwd als meest betrouwbaar. Echter, deze is niet te beschouwen als echte gouden standaard gezien de beperkingen van een 72-uurs fecescollectie. Er is echter momenteel geen betere test beschreven dan de 72-uurs vetbalans voor het monitoren van vetabsorptie. De literatuur suggereert dat mogelijk losse monster feces op één of drie opeenvolgende dagen ook accuraat kan zijn. Studies met adequate power zijn nodig om dit vast te stellen. De ¹³C-MTG ademtest lijkt bij zuigelingen weinig betrouwbaar. Ook is het een beperking van de studie dat in de vergelijking de testen dichotoom beoordeeld zijn en niet als continue uitkomstmaat hetgeen in de dagelijkse praktijk van monitoren van effect van enzymen wel gebeurt. Verdere kosten (dagopname) en de tijdbelasting zijn ook barrières voor het gebruik van de ¹³C-MTG ademtest. Er zijn geen gegevens bekend over de accuratesse van deze test bij oudere kinderen.

Het gebruik van de zuur steatocriet als diagnose van ontlastings vetconcentratie en excretie lijkt ook geen alternatief voor de 72 uur verzameling van ontlasting in bij patiënten met CF met milde klachten.

De timing van enzymtoediening op andere momenten dan voor de maaltijd lijkt niet te leiden tot een gemiddeld mindere vetopname. Op individueel niveau kan het potentieel leiden tot betere vetopname. Derhalve is verandering in timing inclusief toediening op meerdere momenten tijdens de maaltijd te overwegen als ondanks compliant gebruik van hoge dosis PERT sprake lijkt te zijn van vetmalabsorptie.

Er is onvoldoende bewijs dat gebruik van protonpompremmer naast PERT leidt tot verbetering in de vetabsorptie. Op basis van de pathofysiologie van de spijsvertering bij CF is er reden om aan te nemen dat maagzuurremming de vetabsorptie positief kan beïnvloeden. Door geen of minder bicarbonaat uitscheiding bij EPI is de voedingsbolus in het duodenum (chymus) zuurder terwijl de werking van verteringsenzymen beter is bij neutrale pH dan een zure pH graad. Ondanks gebrek aan bewijs is derhalve gebruik van maagzuurremming te overwegen indien ondanks compliant gebruik van hoge dosis PERT en aanpassing in de timing van enzymen sprake lijkt te zijn van vetmalabsorptie. Op basis van de beperkte evidence is daarbij de voorkeur voor een proton pompremer (PPI) boven een H₂-antagonist. Evaluatie van het effect, liefst met gebruik van vetbalans, en staken van de protonpompremmer bij ontbreken van gunstig effect is noodzakelijk.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Het belang aan het meer of minder gebruiken van PERT en de voorkeur voor doseren per hoeveelheid vet in de voeding of op basis van lichaamsgewicht wordt door patiënten wisselend aangegeven. De 72-uurs fecesverzameling wordt door patiënten en verzorgers in het algemeen als vervelend en belastend ervaren. Een stringente indicatiestelling voor de test en onderzoek naar alternatieve testmethoden zijn om deze reden van belang. Aanpassing in de timing van enzymen en gebruik van protonpompremmer worden in het algemeen als niet erg belastend ervaren.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Gezien de belasting voor de patiënt en kosten van gebruik van PERT is het wenselijk bij iedere patiënt met CF te streven naar de laagst mogelijk effectieve dosering van PERT. De relatie tussen het gebruik van PERT in dosering boven de 10.000^E/kg/dag en optreden van colonopathie is niet duidelijk en derhalve is deze overweging niet leidend voor aanhouden van deze bovengrens in de dosering. Echter bij onvoldoende effect van PERT bij een dosering van 10.000^E/kg/dag is het, naast het nagaan van de therapietrouw en juiste wijze verdelen over de maaltijd, wenselijk allereerst alternatieve methoden voor het optimaliseren van de vetabsorptie te proberen zijnde timing van PERT toediening en toevoegen van protonpompremer. Dit laatste liefst getoetst aan de hand van een vetbalans gezien ontbreken van duidelijke evidence over de effectiviteit van deze toevoeging op populatieniveau. Ook is het wenselijk jaarlijks de noodzaak voor het continueren van protonpompremer te evalueren, mede aangezien nog niet duidelijk is wat de effecten zijn van chronisch PPI gebruik bij CF. Bij de keuze en dosering van de PPI moet daarnaast rekening gehouden worden met interactie door gelijktijdig gebruik van CFTR modulatoren.

Bij gebrek aan bewijs over beter uitkomst bij monitoring van vetopname middels laboratorium testen ten opzichte van klinisch uitkomstmaten, is er geen indicatie voor vetbalans als standaard jaarlijks onderzoek. Onder behandelaars is er consensus om een 72-uurs vetverzameling toe te passen indien op basis van klinische beoordeling (verminderde groei, ongewenst gewichtsverlies, toegenomen buikklachten en frequente ongewenste defecatie) mogelijk sprake is van niet optimale vetabsorptie, ondanks (verminderde groei, ongewenst gewichtsverlies, toegenomen buikklachten en frequente ongewenste defecatie) en wanneer het niet duidelijk is of er sprake is van niet optimale vetabsorptie, ondanks interventies voor optimaliseren van enzym toediening.

Kosten

Kosten van PERT, protonpompremmer en de genoemde testen in deze module zijn beperkt en spelen geen noemenswaardige rol in de overwegingen

Haalbaarheid

In het algemeen is aanpassing in de dosis van PERT voor patiënten goed haalbaar evenals het aanpassen van de timing van de enzymen of het toevoegen van een protonpompremmer.

Een vetbalans is ook haalbaar in de praktijk, alhoewel bij niet zindelijke kinderen verzamelen moeizaam en minder betrouwbaar kan zijn. Bij zuigelingen wordt ook wel gebruik gemaakt van een laagje plastic in de luier voor fecescollectie.

Samenvattend, de optimale dosis PERT dient individueel te worden vastgesteld en aanpassing in timing van toediening van PERT en toevoegen van PPI kunnen aanvullende strategieën zijn om de vetabsorptie te verbeteren. Evaluatie van effect van deze interventies is noodzakelijk. Er is geen evidence voor benefit van monitoring op basis van testen versus klinische beoordeling van met name groei en gewichtsverloop. Er is onvoldoende bewijs dat minder dan 72-uur fecesverzameling een betrouwbare beoordeling van vetabsorptie geeft. De ¹³C-MTG ademtest lijkt minder betrouwbaar, maar is alleen getest op zuigelingenleeftijd. Ook zuur steatocriet lijkt niet betrouwbaar in de CF groepen waarin dit is getest.

Aanbevelingen

Dosering	Zie formularium
Algemene PERT aanbevelingen	• Streef naar de laagst mogelijke dosering. • Verdeel de enzyminname zo goed mogelijk over de maaltijden afhankelijk van de hoeveelheid vet in het geconsumeerde eten en drinken. • Monitor gewichtsverloop, groei, buikklachten en ontlastingspatroon.

Onderzoek naar vetmalabsorptie (middels 72-uur vetbalans) is geïndiceerd indien klachten van de patiënt aanleiding geven te denken aan vetmalabsorptie en klinisch handelen door de uitslag zal worden aangepast.

Indien sprake lijkt van onvoldoende effect van PERT, dient allereerst de volgende punten te worden nagegaan:

- Is de patiënt therapietrouw met PERT?
- Is de PERT op de juiste wijze verdeeld over de maaltijd momenten?
- Is de dosis stapsgewijs verhoogd tot een maximum van 10.000 IU lipase/kg/dag?

Overweeg hierna aanpassing in timing (inname voor, tijdens of na de maaltijd) van toediening van PERT en evalueer het effect.

Overweeg het starten van protonpompremmers om de effectiviteit van PERT te verbeteren indien aanpassing in de timing van toediening van PERT onvoldoende effect heeft gehad. Evalueer het effect en staak de protonpompremmer indien dit geen duidelijk effect heeft.

Literatuur

Baker, SS, Borowitz, D, Duffy, L, Fitzpatrick, L, Gyamfi, J & Baker, RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 146, 189-193 (2005).

- Brady, MS, Garson, JL, Krug, SK, Kaul, A, Rickard, KA, Caffrey, HH, et al. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: a prospective, randomized study. *J Am Diet Assoc* 106, 1181-1186 (2006).
- Borowitz, D, Baker, RD & Stallings, V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35, 246-259 (2002).
- Borowitz, D, Goss, CH, Stevens, C, Hayes, D, Newman, L, O'Rourke, A, et al. Safety and preliminary clinical activity of a novel pancreatic enzyme preparation in pancreatic insufficient cystic fibrosis patients. *Pancreas* 32, 258-263 (2006a).
- Borowitz, D, Goss, CH, Limauro, S, Konstan, MW, Blake, K, Casey, S, et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr* 149, 658-662 (2006b).
- Borowitz, D, Robinson, KA, Rosenfeld, M, Davis, SD, Sabadosa, KA, Spear, SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 155, S73-93 (2009).
- Borowitz, D, Stevens, C, Brettman, LR, Campion, M, Wilschanski, M, Thompson, H, et al. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54, 248-257 (2012).
- Borowitz, D, Gelfond, D, Maguiness, K, Heubi, JE & Ramsey, B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. *J Cyst Fibros* 12, 784-785 (2013).
- Caras S, Boyd D, Zipfel L, Sander-Struckmeier S. Evaluation of stool collections to measure efficacy of PERT in subjects with exocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Dec;53(6):634-40. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182281c38.
- Francisco, MP, Wagner, MH, Sherman, JM, Theriaque, D, Bowser, E & Novak, DA. Ranitidine and omeprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 35, 79-83 (2002).
- FitzSimmons, SC, Burkhart, GA, Borowitz, D, Grand, RJ, Hammerstrom, T, Durie, PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 336, 1283-1289 (1997).
- Freiman, JP & FitzSimmons, SC. Colonic strictures in patients with cystic fibrosis: results of a survey of 114 cystic fibrosis care centers in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22, 153-156 (1996).
- Graff, GR, Maguiness, K, McNamara, J, Morton, R, Boyd, D, Beckmann, K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clinical Therapeutics* 32, 89-103 (2010a).
- Graff, GR, Maguiness, K, McNamara, J, Morton, R, Boyd, D, Beckmann, K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clinical Therapeutics* 32, 89-103 (2010b).
- Haupt, M, Wang, D, Kim, S, Schechter, MS & McColley, SA. Analysis of pancreatic enzyme replacement therapy dosing on nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 46, 395 (2011).
- Kashirskaya, NY, Kapranov, NI, Sander-Struckmeier, S & Kovalev, V. Safety and efficacy of Creon Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 14, 275-281 (2015).
- Kent DS, Remer T, Blumenthal C, Hunt S, Simonds S, Egert S, Gaskin KJ. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test and Fecal Elastase as an Indirect Pancreatic Function Test in Cystic Fibrosis Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 May;66(5):811-815. doi: 10.1097/MPG.0000000000001905.

- Konstan, MW, Stern, RC, Trout, JR, Sherman, JM, Eigen, H, Wagener, JS, et al. Ultrase MT12 and ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: Safety and efficacy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 20, 1365-1371 (2004).
- Konstan, MW, Liou, TG, Strausbaugh, SD, Ahrens, R, Kanga, JF, Graff, GR, et al. Efficacy and safety of a new formulation of pancrelipase (Ultrase MT20) in the treatment of malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Gastroenterology Research and Practice* (2010).
- Konstan, MW, Accurso, FJ, Nasr, SZ, Ahrens, RC & Graff, GR. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. *Clinical Investigation* 3, 723-729 (2013).
- Littlewood, JM, Connett, GJ, Sander-Struckmeier, S & Henniges, F. A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis. *Expert Opinion on Drug Safety* 10, 197-203 (2011).
- Munck, A, Duhamel, JF, Lamireau, T, Le Luyer, B, Le Tallec, C, Bellon, G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 8, 14-18 (2009).
- Ng, SM & Franchini, AJ. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 7, CD003424 (2014).
- Proesmans, M & De Boeck, K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr* 162, 760-763 (2003).
- Saxby N., Painter C., Kench A., King S., Crowder T., van der Haak N. and the Australian and New Zealand Cystic Fibrosis Nutrition Guideline Authorship Group (2017). *Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand*, ed. Scott C. Bell, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Sydney.
- Schechter MS, Michel S, Liu S, Seo BW, Kapoor M, Khurmi R, Haupt M. Relationship of Initial Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Dose With Weight Gain in Infants With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Oct;67(4):520-526. doi: 10.1097/MPG.0000000000002108.
- Stallings, VA, Stark, LJ, Robinson, KA, Feranchak, AP & Quinton, H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 108, 832-839 (2008).
- Trapnell, BC, Maguiness, K, Graff, GR, Boyd, D, Beckmann, K & Caras, S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 8, 370-377 (2009).
- Trapnell, BC, Strausbaugh, SD, Woo, MS, Tong, SY, Silber, SA, Mulberg, AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 10, 350-356 (2011).
- Turck, D, Braegger, CP, Colombo, C, Declercq, D, Morton, A, Pancheva, R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 35, 557-577 (2016).
- Van der Haak, N, Boase, J, Davidson, G, Butler, R, Miller, M, Kaambwa, B, et al. Preliminary report of the (13)C-mixed triglyceride breath test to assess timing of pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 15, 669-674 (2016).
- Van De Vijver, E, Desager, K, Mulberg, AE, Staelens, S, Verkade, HJ, Bodewes, FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 53, 61-64 (2011).
- Walkowiak J, Lisowska A, Blask-Osipa A, Drzymała-Czyż S, Sobkowiak P, Cichy W, Breborowicz A, Herzig KH, Radzikowski A. Acid steatocrit determination is not helpful in cystic fibrosis

patients without or with mild steatorrhea. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Mar;45(3):249-54. doi: 10.1002/ppul.21149.

Wooldridge, JL, Heubi, JE, Amaro-Galvez, R, Boas, SR, Blake, KV, Nasr, SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Journal of Cystic Fibrosis* 8, 405-417 (2009).

Wooldridge, JL, Schaeffer, D, Jacobs, D & Thieroff-Ekerdt, R. Long-term experience with ZENPEP in infants with exocrine pancreatic insufficiency associated with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 59, 612-615 (2014).

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
PERT	NVK en NVALT	2020	2015	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT (in overleg met MDL werkgroep CF centra)	-

Module 17 CF gerelateerde leverziekte

Uitgangsvraag

Hoe moet CF gerelateerde leverziekte gediagnosticeerd en behandeld worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke controles dienen te worden uitgevoerd bij patiënten met CF zonder leverfunctiestoornissen?
- Wat is de gewenste controle frequentie bij patiënten met CF die geen leverfunctiestoornissen hebben?
- Wat is de optimale follow-up en behandeling (Ursodeoxycholic acid (UDCA)) bij patiënten met CF met leverfunctiestoornissen (inclusief cirrose) of afwijkingen op de echo?
- Is bij verdenking op portale hypertensie bij cirrose een endoscopie om eventuele oesofagusvarices op te sporen gewenst?
- Wat is de meest optimale behandeling bij CFLD varices? (Beta-blokkers versus band ligatie)
- Wanneer is levertransplantatie geïndiceerd?

Inleiding

Er zijn verschillende vormen van CF gerelateerde leverbetrokkenheid (Tabel 17.1). De pathogenese hiervan en de onderlinge samenhang en of progressie van verschillende vormen is onbekend.

Tabel 17.1 Presentatie Cystic fibrosis gerelateerde leverbetrokkenheid

1) Persisterende verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT, gamma GT)
2) Steatohepatitis
3) Echografische structurele parenchymale afwijking zonder aanwijzingen portale hypertensie
4) Leverbetrokkenheid met portale hypertensie (gekenmerkt door aanwezigheid van splenomegalie en thrombopenie met of zonder gastrointestinale varices) a) cirrotische portale hypertensie b) non-cirrotische portale hypertensie
5) Cholangiopathien a) galstenen b) microgalblaas c) galwegstenose
6) Lever maligniteiten a) hepatocellulair carcinoom (beschreven in relatie tot CF gerelateerde cirrose) b) cholangiocarcinoom

Stijging van gamma gamma-GT naar hoog normaal of waarden boven de ULN zijn geassocieerd met de ontwikkeling of aanwezigheid van cirrotische lever afwijkingen (Debray, 2011; Bodewes, 2015; Woodruff, 2017; Ling, 2019). Milde biochemisch stijging van leverenzymen (ALAT en ASAT) komen bij patiënten met CF regelmatig voor en hebben lage tot zeer lage sensitiviteit voor het voorspellen van het ontstaan van structurele veranderingen van het leverparenchym of de ontwikkeling van portale hypertensie (Debray, 2011). Echter persisterende verhoogde leverenzymen moeten ook bij patiënten met CF differentiaal diagnostisch beoordeeld worden (bijvoorbeeld medicamenteuze toxiciteit, coeliakie).

Bij tenminste 30% van de patiënten met CF ontstaan er in de loop van het leven structurele veranderingen in de lever (Debray, 2011; Colombo, 2002; Flass, 2013). Bij ongeveer 10% van de patiënten met CF ontstaat hierbij ook portale hypertensie met in de meeste gevallen in het kader van cirrose (Debray, 2011; Colombo, 2002; Flass, 2013). CF lever betrokkenheid met cirrose en/of portale hypertensie is klinisch de meest ernstige vorm met betrekking tot morbiditeit en heeft een significant verhoogde mortaliteit (Pals, 2019; Rowland, 2015). kunnen presenteren. Het is dan ook belangrijk echografische screening op structurele leverparenchym

veranderingen te doen bij alle CF patiënten. Verder laten recente studies zien dat structurele leverafwijkingen, anders dan eerder beschreven, zich ook op latere, volwassen leeftijd kunnen presenteren (Koh, 2017; Toledano, 2019; Boëlle, 2019). Echografisch onderzoek van de lever dient dus ook op volwassen leeftijd plaats te vinden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag c2 te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van UDCA ten opzichte van geen behandeling bij CFLD patiënten?

P (Patiënten): patiënten met CF gerelateerde lever ziekte of hepatische abnormaliteiten;
I (Interventie): ursodeoxycholic acid;
C (Comparison): placebo of geen aanvullende behandeling;
O (Outcomes): verandering in gewicht, progressie van de lever aandoening.

Er is geen systematische search uitgevoerd voor subvraag a, b, d, f en het eerste deel van subvraag c (follow-up bij een CF patiënt met leverproblematiek) omdat hier geen bewijs werd verwacht; voor het tweede deel van subvraag c (behandeling bij leverfunctiestoornissen) werd een systematische literatuur search uitgevoerd (bijlage); subvraag e werd beantwoord aan de hand van de richtlijnen die bestaan voor volwassenen zonder CF, maar met portale hypertensie en (het vermoeden op) varices, alsmede de mening van kinderartsen die vertrouwd zijn met deze problematiek, zowel nationaal en internationaal, hierover.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 14 december 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele studies, die de behandeling van CFLD met UDCA bij patiënten met Cystic Fibrosis beschreven. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 136 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review of origineel onderzoek (RCT's of observationeel onderzoek);
- waarin de behandeling van CFLD met UDCA werd bestudeerd bij patiënten met Cystic fibrosis;
- waarbij de controlegroep een placebo / geen behandeling was.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en drie studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studie-karakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Eén systematische literatuur review (Cochrane) werd geïnccludeerd met daarin vier RCT's met in totaal 137 deelnemers (Cheng, 2017). Deze review omvatte drie cross-over RCT's en één parallelle RCT. Echter, van één cross-over trial kon de data niet worden meegenomen omdat de

data niet juist is gerapporteerd, dus slechts van 118 deelnemers is er data. In alle trials was UDCA de behandeling om de lever functie te verbeteren vergeleken met een placebo behandeling of geen behandeling in de controlegroep.

De follow-up duur varieerde tussen de 6 en 12 maanden.

Twee observationele studies zijn toegevoegd; Kappler (2012) en van der Feen (2016). Kappler (2012) beschreef een retrospectieve case-controle studie met een follow-up duur van 17 jaar. UDCA behandeling was gestart bij 98 patiënten die voldeden aan de criteria voor een lever aandoening uit een cohort van 382 CF patiënten. De patiënten werden vergeleken met een historisch cohort van 3521 patiënten van voor 1989, toen UDCA nog niet beschikbaar was. Uit de groep met 382 CF patiënten werd 98 patiënten gematcht voor de lange-termijn vergelijking van de lever functie. (Kappler, 2012)

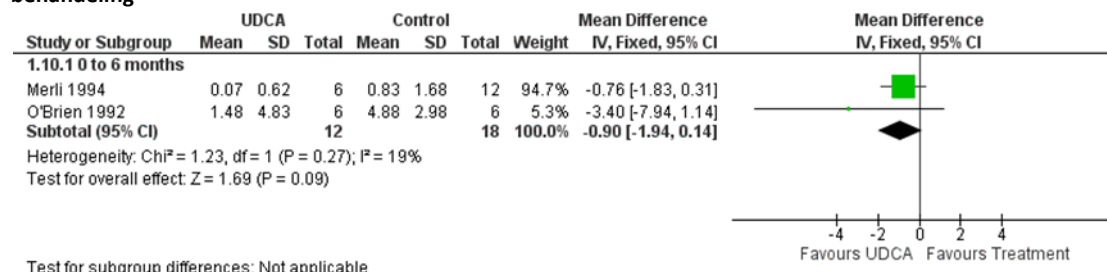
Van der Feen (2016) onderzocht het effect van UDCA op lever stijfheid in een observationele studie. 32 patiënten die een UDCA behandeling ontvingen werden vergeleken met 73 patiënten die geen UDCA behandeling ontvingen en allen hadden ten minste twee metingen met ten minste een jaar hier tussen van de lever stijfheid met behulp van transient elastography.

Verder zijn twee prospectieve studies toegevoegd waarbij het beloop van leverenzymen gevolgd werd na start van UDCA bij respectievelijk 8 patiënten (Cotting, 1990) en 30 patiënten met CFLD (van de Meeberg, 1997). In de studie van van de Meeberg (1997) werd verder het effect van een hoge UDCA dosering (20 mg/kg/dag) (N=13) vergeleken met een lage dosering (10 mg/kg/dag)(N=17). In de studie van Cotting (1990) werd het effect op de leverenzymen ASAT, ALAT en Alkalische fosfatase na 6 maanden vastgelegd en in de studie van van de Meeberg (1997) het effect op ASAT, ALAT, Alkalische fosfatase en GGT na 12 maanden UDCA therapie. In beide studies werden de waarden na 6 respectievelijk 12 maanden UDCA therapie vergeleken met de uitgangswaarden van deze enzymen.

1. Verandering in gewicht (kg)

Twee RCT's in de Cochrane review van Cheng (2017) rapporteerden data over gewichtsverandering in 30 patiënten. Het gepoolde gemiddelde verschil na 6 maanden UDCA behandeling bedroeg -0,90 kg (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) -1,94 tot 0,14) in het voordeel van de UDCA behandeling vergeleken met placebo of geen behandeling. Dit verschil was niet significant, $p=0.09$. (zie figuur 17.2)

Figuur 17.2 Forest plot: Verandering in gewicht (kg) door UDCA behandeling vergeleken met placebo of geen behandeling



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verandering in gewicht is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; incomplete data en onduidelijkheden in cross-over designs) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

2. Huidplooi dikte (mm)

Er is geen bruikbare vergelijkende data gepresenteerd. Deze uitkomstmaat kan dus niet beoordeeld worden.

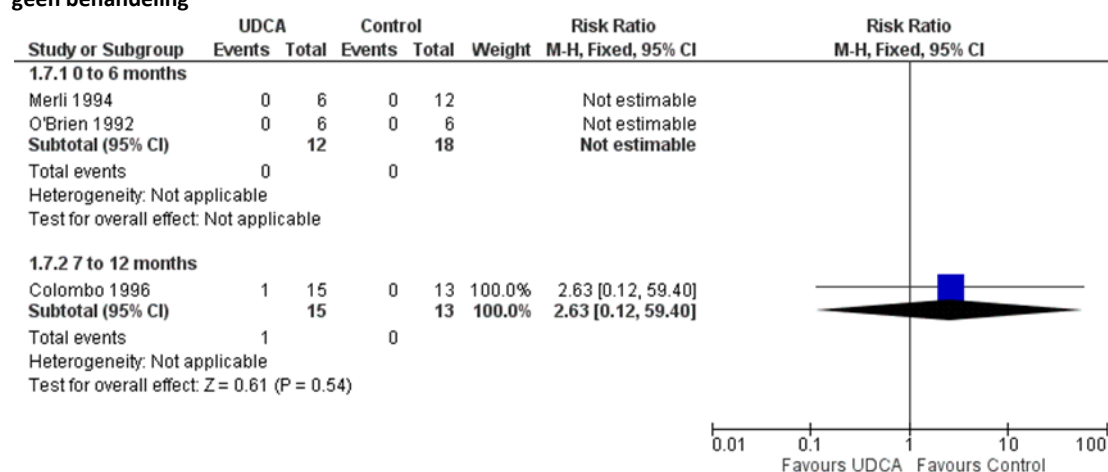
3. Verbetering in gal excretie (min)

Er is geen vergelijkende data gepresenteerd. Deze uitkomstmaat kan dus niet beoordeeld worden.

4. Noodzaak voor levertransplantatie

Drie RCT's in de Cochrane review van Cheng (2017) rapporteerden data over de noodzaak tot levertransplantatie, ook al was dit niet specifiek benoemd als een uitkomstmaat in de RCT's. In de twee studies met een zes maanden follow-up tijd had geen enkele patiënt een levertransplantatie nodig. In één studie met 12 maanden follow-up was er één patiënt in de UDCA groep die een levertransplantatie nodig had. De risk ratio van 2.63 (95% BI 0,12- 59,40) in het voordeel van de controlegroep is niet significant en heeft een zeer breed betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op één event. (zie figuur 17.3)

Figuur 17.3 Forest plot: Noodzaak voor lever transplantatie door UDCA behandeling vergeleken met placebo of geen behandeling



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat noodzaak voor lever transplantatie is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; incomplete data en onduidelijkheden in cross-over designs) en het zeer geringe aantal patiënten en events (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

5. Mortaliteit

In geen enkele studie zijn er sterfgevallen voorgekomen. Deze uitkomstmaat kan dus niet beoordeeld worden.

6. Serum lever enzym levels

Twee RCT's in de Cochrane review van Cheng (2017) rapporteerden data over de normalisatie van een serum lever enzym level in 16 patiënten. De gepoolde RR na 6 maanden UDCA behandeling bedroeg 0,20 (95% BI 0,03 tot 1,37) in het voordeel van de UDCA behandeling vergeleken met placebo of geen behandeling. Dit verschil was niet significant, $p=0.10$. Dezelfde resultaten werden gezien bij analyse van de aparte enzymen, 5' nucleotidase, aspartate transaminase, alanine transferase en gammaglutamate transferase (zie figuur 17.4) (Cheng, 2017).

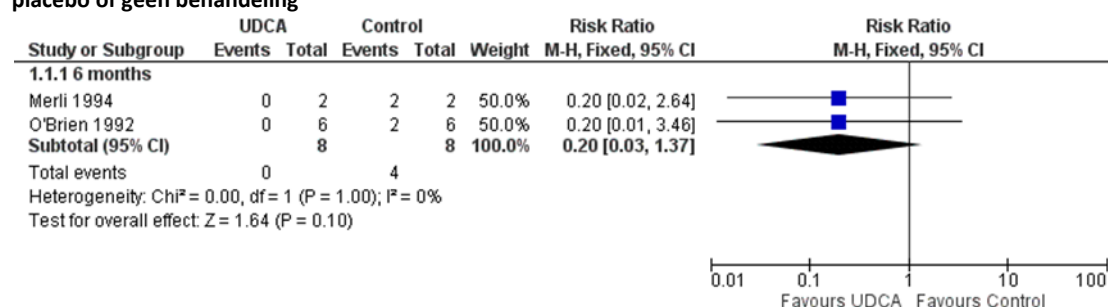
In de studie van Cotting (1990) bij 8 patiënten met CFLD bleek de ASAT ten opzichte van de uitgangswaarde na 6 maanden gedaald te zijn met 52% ($P < 0.005$), de ALAT met 60% ($P < 0.001$) en de alkalische fosfatase met 46% ($P < 0.01$). In de studie van van de Meeberg (1997) was bij de 17 patiënten met een UDCA dosis van 10 mg/kg/dag ten opzichte van de uitgangswaarde de alkalische fosfatase na 12 maanden gedaald met 37% ($P < 0.01$), de GGT met 63% ($P < 0.01$), de ASAT met 49% ($P < 0.01$) en de ALAT met 51% ($P < 0.01$). Bij de 13 patiënten met een dosis van 20 mg/kg/dag was het effect nog meer uitgesproken: de alkalische fosfatase was gedaald met 55% ($P < 0.01$), de GGT met 73% ($P < 0.01$), de ASAT met 45% ($P < 0.01$) en de ALAT met 71% ($P < 0.01$). Het verschil tussen de lage en hoge dosis UDCA was na 12 maanden significant verschillend in het voordeel van de hoge dosis voor het effect op de GGT ($P < 0.002$) en de ALAT ($P < 0.02$).

In de retrospectieve observationele studie van Kappler (2012) met een follow-up duur van 17 jaar verbeterden in bijna alle patiënten (87/98) de serum lever enzym levels. Deze data kon niet vergeleken worden met de gematchte controlegroep of het historische cohort. (Kappler, 2012).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Serum lever enzym levels is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; incomplete data en onduidelijkheden in cross-over designs) en het zeer geringe aantal patiënten en events (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Figuur 17.4 Forest plot: Normalisatie van elke serum lever enzym levels door UDCA behandeling vergeleken met placebo of geen behandeling



7. Progressie van de leverziekte

7a. Stijfheid van de lever

In de observationele studie van van der Feen (2016), wordt geen significant verschil gevonden in stijfheid van de lever tussen de groep die UDCA ontvangt vergeleken met de groep die geen UDCA ontvangt. De verandering per jaar in kPa (IQR) in UDCA groep is 0,13 (-1,0 tot 1,1) vergeleken met 0,19 (-0,03 tot 0,59) in de groep zonder behandeling. Er is wel een significant verschil in de subgroepen die UDCA waren gestart op basis van de Colombo criteria (-0,70 (-1,6 tot 0,55), $p < 0,001$) of vanwege cirrose vergeleken met geen behandeling (4,6 (0,67 tot 12,4), $p = 0,006$). (van der Feen, 2016).

7b. Openlijke leverziekte

In de case-control studie van Kappler (2012) waren er significant minder openlijke leverziekten in de UDCA behandelgroep (1/98) na 17 jaar vergeleken met de historische controlegroep (9/352), $p = 0,009$. (Kappler, 2012).

7c. Portale hypertensie

In geen enkele studie was portale hypertensie een uitkomstmaat. Twee trials in de Cochrane review van Cheng (2017) hebben aangegeven dat geen enkele patiënt portale hypertensie ontwikkelde binnen de studieperiode.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor observationale studies begint 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat progressie van de leverziekte is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen correctie voor potentiële confounders en niet-representatieve controle groep) en het geringe aantal patiënten of events (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Conclusies

Laag GRADE	Een behandeling met UDCA zou kunnen resulteren in een niet klinisch relevante verbetering in gewicht bij CF patiënten vergeleken met placebo of geen behandeling. <i>Bronnen: (Cheng, 2017)</i>
Zeet laag GRADE	Het is onzeker of er een effect is van UDCA op de noodzaak voor een levertransplantatie bij CF patiënten vergeleken met placebo of geen behandeling. <i>Bronnen: (Cheng, 2017)</i>
Zeet laag GRADE	Het is waarschijnlijk dat er een gunstig effect is van UDCA op de serum lever enzym levels bij CF patiënten vergeleken met placebo of geen behandeling. <i>Bronnen: (Cheng, 2017)</i>
Zeet laag GRADE	Er is niet uit te sluiten dat er een gunstig effect is van UDCA op progressie van de leverziekte bij CF patiënten vergeleken met placebo of geen behandeling. <i>Bronnen: (Kappler, 2012; van der Feen, 2016; Cheng, 2017)</i>

Overwegingen

Subvraag a: welke controles dienen te worden uitgevoerd bij patiënten met CF zonder leverbetrokkenheid?

Subvraag b: wat is de gewenste controle frequentie bij een patiënten met CF die geen leverbetrokkenheid heeft?

Er zijn geen studies beschikbaar over de manier waarop patiënten met CF vervolgd moeten worden om het eventuele ontstaan van leverafwijkingen te herkennen, noch over het interval waarmee dit zou moeten plaatsvinden. Toch blijken artsen een vergelijkbare frequentie te gebruiken voor opsporen van eventuele leverproblematiek en daarbij in eerste instantie ook dezelfde parameters te gebruiken: bij patiënten worden in het algemeen jaarlijks de relevante leverenzymen (GGT, ALAT en ASAT) en bloedbeeld (trombocyten) gecontroleerd, met, bij PI patiënten, vanaf de leeftijd van 5 jaar eens per jaar een echo onderzoek van lever en milt. Bij een stabiele patiënt boven de leeftijd van 18 jaar kan ook overwogen worden eens per 2 jaar in plaats van eens per jaar een echo te doen. Ook kan, indien beschikbaar, een meting van leverstijfheid wordt toegevoegd (elastografie) (van der Feen, 2016; Kitson, 2013). Deze laatste parameter lijkt een goed correlatie te vertonen met toegenomen hoeveelheid bindweefsel in de lever in het bijzonder met cirrose (van der Feen, 2016; Kitson, 2013).

Aanbevelingen

Vervolg de leverenzymen (GGT, ALAT en ASAT) bij patiënten met CF (ernstige mutatie klassen in combinatie met exocriene pancreas insufficiëntie) eens per jaar, en doe vanaf de leeftijd van 5 jaar eens per jaar, of boven de 18 jaar om het jaar, een echo van lever (ter beoordeling leverrand, mate van homogeniteit, aanwezigheid van nodulaire transformatie) en milt (milt grootte (cm)), eventueel in combinatie met een meting van de leverstijfheid.

Subvraag c1: wat is de optimale follow-up bij patiënten met CF met echografische vastgestelde parenchym afwijkingen op de lever echo (inclusief cirrose, maar exclusief steatohepatitis)

Wanneer echografisch structurele leverafwijkingen zijn vastgesteld moet rekening worden gehouden dat bij deze patiënten zich ook portale hypertensie kan ontwikkelen. Tijdens periodieke controle wordt daarom aangeraden patiënten met CF te screenen op de aanwezigheid of progressie van portale hypertensie. Klinische aanwijzingen voor portale hypertensie zijn een palpabele milt (splenomegalie) bij lichamelijk onderzoek, een echografisch vastgestelde splenomegalie op basis miltgrootte-meting, en/of aanwijzingen voor hypersplenisme in de vorm van persisterende trombopenie (en eventueel persisterende leucopenie).

Het wordt aangeraden bij patiënten met CF met structurele lever parenchym afwijkingen tenminste jaarlijks een echo doppler te doen. Echografische vergroting van de milt en veranderingen in het doppler flow profiel van de vena porta zijn aanwijzingen voor de aanwezigheid van portale hypertensie.

Patiënten met portale hypertensie (cirrotisch of non-cirrotisch) hebben een hogere morbiditeit, een hoger risico op complicaties bij operatieve procedures zoals longtransplantaties en een grotere kans op overlijden (Debray, 2011; Bodewes, 2015; Woodruff, 2017; Pals, 2019; Rowland, 2015). Chronische leverfalen met leverfunctie stoornissen kan voorkomen bij patiënten met CF maar is weinig frequent.

Wanneer er eenmaal portale hypertensie is ontstaan zal er ook een oordeel gevormd moeten worden over de leversynthesefunctie, in ieder geval door middel van het bepalen van het albumine en de stollingsparameters INR en APTT (Debray, 2011; van de Peppel, 2017), detoxificatiefunctie door middel van totaal bilirubine, alsmede screening voor hepato-pulmonaal syndroom (HPS) door middel van een staand/liggende saturatiemeting en periodieke screening op hepatocellulair carcinoom (HCC) door middel van twee keer per jaar een alpha-foeto proteïne (AFP) bepaling in het bloed en een jaarlijkse leverecho. In deze situatie zal de mate van portale hypertensie indirect gevolgd worden aan de hand van miltgrootte, middels echografie, en door bepaling van aantal bloedplaatjes (thrombocyten) (Debray, 2011; van de Peppel, 2017).

Tabel 17.5 Mogelijke complicatie CF gerelateerde lever betrokkenheid met portale hypertensie

Complicatie van portale hypertensie
- Gastrointestinale bloedingen - Ascites - Spontane bacteriële peritonitis - Hepato-pulmonaal syndroom - Porto-pulmonale hypertensie
Symptomen van functionele lever decompensatie
- Lever eiwit synthese defecten (bv hypoalbuminemie) - Vitamine K onafhankelijk coagulopathie - Lever detoxificatie defecten (bv hyperammoniaemie) - Icterus - Hypoglykemie
Hepatocellulair carcinoom

Aanbevelingen

Intensiveer de follow-up wanneer er echografisch leverafwijkingen (met uitzondering van steatohepatitis) en/of portale hypertensie is vastgesteld.

Wanneer er bij de patiënt tevens portale hypertensie is vastgesteld:

1. Vervolg de patiënt (ten minste 2 keer per jaar), bij voorkeur door een kinderarts-MDL of hepatoloog.
2. Meet bij lichamelijk onderzoek een liggende en staande saturatie.
3. Bepaal bij laboratorium controles, naast standaard laboratorium, tenminste twee jaarlijks het bloedbeeld, albumine, bilirubine totaal, ammoniak, INR, APTT en AFP.
4. Maak één keer per jaar een echo van de lever in kader van HCC screening.

Subvraag c2: wat is de optimale behandeling bij patiënten met CF met leverfunctiestoornissen (inclusief portale hypertensie) of structurele afwijkingen op de echo?

Ernstige leverziekte met cirrose gaat gepaard met een verlaagde overleving en andere complicaties (Woodruff, 2017; Pals, 2019; Rowland, 2015). Het voorkomen of beperken hiervan zou bijdragen aan de verdere verbetering zorg voor de patiënten met CF. Het is nog niet bekend of CFTR eiwit modulatie therapieën die de laatste jaren worden ingezet bij CF een gunstig effect heeft hebben op ontwikkeling van structurele leverziekten, in het bijzonder cirrose is nog niet bekend.

Een andere interventie, Ursodeoxycholzuur (UDCA), wordt al bijna dertig jaar gebruikt bij patiënten met CFLD. Met deze medicatie verbeteren waarden van verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT en GGT), waarbij een dosering van 20 mg/kg/dag superieur bleek aan een dosering van 10 mg/kg/dag (Cotting, 1990; van de Meeberg, 1997; Kappler, 2012). Het is echter controversieel of er op lange termijn ook voordelen zijn bij gebruik van UDCA, met name of er een vermindering van de progressie van leverziekte en/of een betere overleving is. Ook hier zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies beschikbaar (Cheng, 2017), zoals ook bleek uit de systematisch literatuursamenvatting (zie onderbouwing).

Indirect bewijs lijkt het gebruik van UDCA mogelijk te ondersteunen. In een retrospectieve studie uit het CF-centrum in München bleek het aantal patiënten met CF dat ernstige leverziekte ontwikkelde sinds de introductie van UDCA significant gedaald (Kappler, 2012). Verder bleek dat bij patiënten met CF met een inhomogene lever, maar zonder cirrose, de leverstijfheid met gebruik van UDCA minder snel toeneemt (van der Feen, 2016). Ondanks het ontbreken van formeel bewijs wordt UDCA door veel CF behandelaars voorgeschreven aan patiënten met CF met een inhomogene lever op de echo en/of verhoogde leverstijfheid. De huidige Europese richtlijn ondersteunt dit beleid (Debray, 2011). De bewijskracht van dit advies is echter zeer laag. Wanneer zich eenmaal portale hypertensie heeft ontwikkeld lijkt het gebruik van UDCA geen gunstig effect meer op de leverstijfheid te hebben en kan dit worden gestaakt (van der Feen, 2016).

Aanbevelingen

Overweeg behandeling met UDCA wanneer CF gerelateerde lever betrokkenheid is vastgesteld waarbij sprake is van structurele parenchymale afwijkingen bij lever echografie (inhomogene en/of nodulaire lever) zonder aanwijzingen voor portale hypertensie.

Dosering: zie formularium

Subvraag d: Is bij verdenking op portale hypertensie bij cirrose een endoscopie om eventuele oesofagusvarices op te sporen gewenst?

Bij portale hypertensie is er sprake van verhoogde druk in het gehele portale vaatsysteem. Hierbij kunnen zich in gastro-intestinale varices ontwikkelen. Wanneer de varices groot zijn kunnen deze gaan bloeden, met potentieel ernstige complicaties. De meest frequente locaties met hoogste kans op varices bloeding zijn de slokdarm en de maag.

Over de noodzaak tot screening op varices bij kinderen met portale hypertensie door middel van endoscopie is geen eenstemmigheid, vooral omdat onduidelijk is of het vinden van varices behandel consequenties heeft (Ling, 2011). Bij volwassenen zal men, in navolging van standaard protocol voor follow up van portale hypertensie (Baveno VI criteria en AASLD guidelines) er in het algemeen wel toe over gaan om als screening een endoscopie te doen om na te gaan of er grote varices aanwezig zijn wanneer het aantal bloedplaatjes onder de 110.000 per μ l is gedaald in combinatie met een leverstijfheid > 25 kPa als gemeten met de fibroscan (Augustin, 2017).

Aanbeveling

Overweeg screening op varices door middel van endoscopie bij patiënten met CF gerelateerde lever betrokkenheid en portale hypertensie.

Subvraag e: Wat is de meest optimale behandeling bij CF gerelateerde lever betrokkenheid waarbij varices zijn vastgesteld?

Indien wordt besloten om endoscopische te screenen kunnen varices in verschillende mate van ernst worden vastgesteld. Er is geen consensus over de noodzaak en vorm van primaire profylaxe (=preventieve behandeling varices bij patiënten zonder gedocumenteerde varices bloeding) van aangetoonde varices bij kinderen zonder CF (Ling, 2011). Uit een studie onder kinderartsen in Canada bleek dat een kleine meerderheid van de kinderartsen van mening is dat behandelen van grote varices aan te raden is (Ling, 2011). Bij volwassenen zal men grote varices in het algemeen wel banderen of een niet-selectieve bètablokker geven (Li, 2011; Garcia-Tsao, 2017). Echter het gebruik van niet-selectieve bètablokkers om zo de bloeddruk in het portale vaatstelsel te verlagen bij CF patiënten is mogelijk gecontra-indiceerd in verband potentieel broncho-constructieve effect op de luchtwegen (Debray, 2011). Indien niet-selectieve bètablokkers desondanks moeten worden overwogen dient dit te gebeuren met longfunctie controle voor en na met reversibiliteit onderzoek. Op basis van deze overwegingen komt de commissie tot onderstaand advies voor kinderen en volwassenen met CF en aangetoonde varices.

Aanbevelingen

Overweeg als primaire profylaxe, te behandelen met rubberband ligatie bij patiënten met portale hypertensie, zonder een gedocumenteerde gastrointestinale bloeding, waar bij endoscopisch screening grote varices zijn aangetroffen.

Overweeg als alternatief om, onder strikte controle van de longfunctie, te kiezen voor medicamenteuze onderhoudsbehandeling met niet-selectieve bètablokkers.

Subvraag f: Wanneer is levertransplantatie geïndiceerd?

Levertransplantatie kan bij CF patiënten noodzakelijk zijn bij eind stadium leverziekte of therapie resistente complicaties van cirrose (zie tabel 18.5). Deze situatie en indicatie doen zich alleen voor bij de patiënten met CF gerelateerde lever betrokkenheid en portale hypertensie.

Eind stadium leverziekte in het kader van CF is een internationaal erkende indicatie voor levertransplantatie. Dit ondanks het feit dat CF een multi-orgaan ziekte en als een consequentie

daarvan, geïsoleerde levertransplantatie niet curatief zal zijn voor de aan CF geassocieerde morbiditeit van de donororgaan ontvanger. Daarnaast bestaat er bij solide orgaan transplantatie ook de aan procedure gekoppelde perioperatieve complicaties en complicaties van langdurige gebruik van immunosuppressiva.

In Nederland zijn centra voor levertransplantatie; voor volwassenen (Erasmus MC Rotterdam LUMC Leiden en UMC Groningen) en kinderen onder de 18 jaar (UMC Groningen).

Aanbeveling

Indicatie verwijzing patiënten met CF naar lever transplantatie centrum

CF gerelateerde lever betrokkenheid met portale hypertensie en of meerdere van volgende condities:

1. Leverfunctie stoornissen:
 - a. Hyperbilirubinemie of icterus.
 - b. Ernstige, vitamine K onafhankelijke, coagulopathie.
 - c. Persisterende hypoalbuminaemie.
 - d. Onverklaarde hypoglykemie bij vasten.
2. Ascites.
3. Episode van spontane bacteriële peritonitis.
4. Aanwijzing voor hepato-pulmonaal syndroom.
5. Aanwijzingen voor porto-pulmonale hypertensie.
6. Therapie resistente complicaties van portale hypertensie.
7. Hepatische encefalopathie.
8. Anders onverklaarde malnutritie.
9. Aanwijzingen voor hepatocellulair carcinoom bij screening.

De resultaten voor levertransplantatie bij patiënten met CF zijn minder goed dan voor andere indicaties voor levertransplantatie (Black, 2016; Freeman, 2019). Dit lijkt met name te worden veroorzaakt door een lagere lange termijn patiënt survival en niet door verlaagde transplantaat survival. Meest waarschijnlijk is het dus gerelateerd aan de bekende morbiditeit van CF welke niet wordt verbeterd door een geïsoleerde levertransplantatie bij deze multi-orgaan ziekte. Vooral nierfunctie stoornissen en de aanwezigheid van diabetes lijken geassocieerd met een slechtere patiënt survival.

De timing van een eventuele levertransplantatie voor patiënten met CF gerelateerde lever betrokkenheid en portale hypertensie is complex en dient te worden gemaakt in een multidisciplinair team bestaande uit experts op gebied van CF, lever en longtransplantatie. Levertransplantatie vroeg in het ziektebeeld (voordat lever decompensatie evident is) kan mogelijk leiden tot verbetering van longfunctie en voedingstoestand (Dowman, 2012; Miller, 2012). Echter de patiënten zijn na levertransplantatie langer blootgesteld aan immunosuppressiva met een cumulatieve kans op bijwerkingen zoals verhoogde kans op infecties en nierfunctie stoornissen. Levertransplantatie bij eindstadium leverziekte of leverfalen brengt echter het risico met zich mee dat patiënten in veel slechtere conditie zijn om een levertransplantatie te ondergaan met een hoger morbiditeits- en mortaliteit risico.

Daarnaast moeten in de beslissing tot de indicatie voor lever transplantatie andere CF specifieke factoren zoals de longfunctie met de mogelijk separate indicatie voor longtransplantatie, (pulmonale)microbiële kolonisatie, microbiële resistentie en CF gerelateerde diabetes een rol spelen in de overwegingen.

Een aparte afweging voor lever transplantatie moet worden gemaakt bij patiënten met CF die op basis van longfalen in aanmerking komen voor longtransplantatie maar CF gerelateerde lever

betrokkenheid met portale hypertensie als co-morbiditeit hebben. Hoewel succesvolle geïsoleerde long transplantatie bij deze patiëntengroep kan worden uitgevoerd bestaat er ook een risico op perioperatieve lever decompensatie en lever falen (Nash, 2012). Voor deze patiënten moet voorafgaande aan longtransplantatie een multidisciplinaire afweging worden gemaakt tussen geïsoleerde longtransplantatie of een gecombineerde long-levertransplantatie. (Mallea, 2019).

Aanbeveling

Indicaties voor levertransplantatie bij CF

1. Gedecompenseerde cirrose:
 - a. Hyperbilirubinemie of icterus.
 - b. Vitamine K onafhankelijke coagulopathie.
 - c. Persisterende of progressieve lever eiwit synthese stoornissen (hypoalbuminaemie).
 - d. Therapie resistente malnutritie.
2. Therapie resistentie refractaire ascites.
3. Therapie resistentie refractaire complicaties portale hypertensie.
4. Hepato-pulmonaal syndroom.
5. Therapie resistente encephalopathie.
6. Overwegen bij bewezen porto-pulmonale hypertensie.
7. Overwegen bij bewezen hepatocellulair carcinoom.
8. Overwegen in kader van gecombineerd orgaan transplantatie procedure bij patiënt met indicatie voor longtransplantatie en bekend met CF gerelateerde lever betrokkenheid met portale hypertensie.

Literatuur

- Augustin S, Pons M, Maurice JB, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66:1980-8.
- Black SM, Woodley FW, Tumin D, Mumtaz K, Whitson BA, Tobias JD, Hayes D Jr. Cystic Fibrosis Associated with Worse Survival After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1178-85.
- Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H; French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1648-1656. doi:10.1002/hep.30148. Epub 2018 Dec 28.
- Bodewes FA, van der Doef HP, Houwen RH, Verkade HJ. Increase of Serum γ -Glutamyltransferase Associated With Development of Cirrhotic Cystic Fibrosis Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:113-8.
- Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, doi: 10.1002/14651858.CD000222.
- Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36:1374-1382.
- Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 1990;31:918-21.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10:S29-S36.
- Dowman JK, Watson D, Loganathan S, Gunson BK, Hodson J, Mirza DF, Clarke J, Lloyd C, Honeybourne D, Whitehouse JL, Nash EF, Kelly D, van Mourik I, Newsome PN. Long-term impact of liver transplantation on respiratory function and nutritional status in children and adults with cystic fibrosis. *Am J Transplant* 2012;12:954-64.
- Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12(2):116-124.

- Freeman AJ, Sellers ZM, Mazariegos G, Kelly A, Saiman L, Mallory G, Ling SC, Narkewicz MR, Leung DH. A Multidisciplinary Approach to Pretransplant and Posttransplant Management of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease. *Liver Transpl*. 2019 Apr;25(4):640-657. doi: 10.1002/lt.25421.
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-335.
- Kappler M, Espach C, Schweiger-Kabesch A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease - a retrospective long-term follow-up case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:266-73.
- Kitson MT, Kemp WW, Iser DM, Paul E, Wilson JW, Roberts SK. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. *Liver Int* 2013;33:698-705.
- Koh, Christopher, et al. "Adult-onset cystic fibrosis liver disease: diagnosis and characterization of an underappreciated entity." *Hepatology* 66.2 (2017): 591-601
- Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011;25:147-55.
- Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, Schwarz KB, Garcia-Tsao G, Shneider BL. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: A framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:254-61.
- Ling, Simon C., et al. "Liver Ultrasound Patterns in Children with Cystic Fibrosis Correlate with Non-Invasive Tests of Liver Disease." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*(2019).
- Mallea J, Bolan C, Cortese C, Harnois D. Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease in Lung Transplant Recipients. *Liver Transpl*. 2019 Aug;25(8):1265-1275. doi: 10.1002/lt.25496. Epub 2019 Jun 25. Review.
- Miller MR, Sokol RJ, Narkewicz MR, Sontag MK. Pulmonary function in individuals who underwent liver transplantation: from the US cystic fibrosis foundation registry. *Liver Transpl* 2012;18:585-93.
- Nash EF, Volling C, Gutierrez CA, Tullis E, Coonar A, McRae K, Keshavjee S, Singer LG, Durie PR, Chaparro C. Outcomes of patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation with and without cystic fibrosis-associated liver cirrhosis. *Clin Transplant* 2012;26:34-41.
- Pals FH, Verkade HJ, Gulmans VAM, De Koning BAE, Koot BGP, De Meij TGJ, Hendriks DM, Gierenz N, Vreugdenhil ACE, Houwen RHJ, Bodewes FAJA. Cirrhosis associated with decreased survival and a 10-year lower median age at death of cystic fibrosis patients in the Netherlands. *J Cyst Fibros*, 2019; 18(3):385-389.
- Rowland M, Gallagher C, Gallagher CG, et al. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. *J Cyst Fibrosis* 2015;14:120-6.
- Toledano, M. B., et al. "The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study." *PloS one* 14.4 (2019): e0212779
- Van der Feen C, van der Doef HPJ, van der Ent CK, Houwen RHJ. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2016;15:834-8.
- Van de Peppel IP, Bertolini A, Jonker JW, Bodewes FAJA, Verkade HJ. Diagnosis, follow-up and treatment of cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:562-9.
- Van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CM, VanBergeHenegouwen GP. Low-dose versus high dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:369-73.
- Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, Sokol RJ, Narkewicz MR. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J Cyst Fibros* 2017;16:139-145.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
CFLD	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en MDL	-

Module 18 Diagnostiek van diabetes bij patiënten met CF

Uitgangsvraag

Hoe kan de arts bepalen of er sprake is van CF gerelateerde diabetes of glucose intolerantie?

Inleiding

Problemen met de glucose stofwisseling hebben invloed op het klinisch beloop van CF. Tijdige onderkenning en behandeling is daarom essentieel. Goede criteria voor diagnostiek (methoden en afkapwaarden) zijn nog onvoldoende in de zorg geïmplementeerd. Er worden nog verschillende strategieën gebruikt om eventuele stoornissen in de glucose huishouding in kaart te brengen. Integratie van goede diabeteszorg in de behandeling van CF heeft ook organisatorische implicaties voor behandelcentra.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag :

Wat is de diagnostische accuratesse van een orale glucosetolerantietest (OGTT) of continue glucosemonitoring (CGM), vergeleken met een andere diagnostische methode, om te bepalen of er sprake is van (dreigende) CF gerelateerde diabetes?

- P** (Patiënten): patiënten met CF, volwassenen en kinderen;
I (Interventie): orale glucosetolerantietest (OGTT), continue glucosemonitoring (CGM, of RT-CGM), eenmalige glucosemeting (random sample), mixed-mealtest (MMTT);
C (Comparison): één of meer (andere) screeningsmethode;
Referentietest: OGTT of CGM;
O (Outcomes): diagnostische accuratessematen voor CFRD of IGT; correlatie en overeenkomst tussen verschillende screeningsmethodes.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 27 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCTs) en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd vanaf 1987, gericht op de diagnostische accuratesse van een orale glucosetolerantietest (OGTT) of continue glucose monitoring (CGM) om te bepalen of er sprake is van (dreigende) CF gerelateerde diabetes (CFRD). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 236 treffers op. Studies waarin de diagnostische accuratesse van twee diagnostische methoden in patiënten met CF werden geïncloseerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 6 studies definitief geselecteerd.

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

OGTT wordt uitgevoerd met 75 gram glucose of bij kinderen met 1,75 gram/kilogram lichaamsgewicht tot een maximum van 75 gram.

Twee studies onderzochten screeningsmethoden voor CFRD bij kinderen en/of Adolescenten (Mainguy, 2017; O’Riordan, 2009).

Mainguy (2017) beschrijft een prospectieve diagnostische studie met 29 adolescenten met de diagnose CF. Als indextest is de OGTT; dosering van of 1,75 g/kg (maximaal 75 g) uitgevoerd en op T0, T30, T60, T90 en T120 werd glucosemetingen gedaan, deze werd vergeleken met de intraveneuze glucose tolerantie test (IGTT; 0,5 g/kg (maximaal 35 g) geïnjecteerd binnen 2,5 tot 3 minuten). Afgeleiden hiervan, samen met HbA1c werden gebruikt voor de berekening van homeostase modellen HOMA-IR en HOMA-%B. Als referentietest werd het drie dagen CGM systeem gebruikt.

Volgens CGM hadden 11 (38%) adolescenten CFRD en 12 (41%) glucose intolerantie, dit was voor de OGTT respectievelijk 3(10%) en 5(17%). De mediane leeftijd was 13.1 (range 10 tot 17), 52% was man en de gemiddelde BMI±SD was 17.1±2.2. De studie heeft te weinig *power*, initieel was het wervingsdoel gesteld op 60 patiënten wat leidt tot een grotere onzekerheid in de resultaten. De belangrijkste reden voor het niet halen van het wervingsdoel was dat patiënten de last van de twee testen te hoog vonden (Mainguy, 2017).

O’Riordan (2009) beschrijft een prospectieve validatie studie met 102 kinderen of adolescenten (9,5 tot 19,0 jaar) met de diagnose CF. 47% was man. De correlatie tussen CGM en OGTT T120 is onderzocht (O’Riordan, 2009).

Vier studies onderzochten de accuratesse van diverse screeningsmethoden voor CFRD bij volwassenen waarbij verschillende vergelijkingen werden gemaakt. In alle drie deze studies is de OGTT T120 als referentietest gebruikt (Burguess, 2016; Coriati, 2013; Lee, 2007; Taylor-Cousar 2016).

Burguess (2016) beschrijft een prospectieve diagnostische validatie studie met 335 patiënten ≥ 16 jaar met de diagnose CF. De indextest was de screeningstool HbA1c en als referentietest werd OGTT T120 gebruikt.

De prevalentie van CFRD was 5% en van glucose intolerantie 15%. De mediane leeftijd was 29.0 (range 16 tot 72), 66% was man en de gemiddelde BMI±SD was 22.3±3.0 (Burguess 2016).

Coriati (2013) beschrijft een prospectieve diagnostische studie met 194 patiënten ≥ 18 jaar met de diagnose CF. Als indextest is de OGTT uitgevoerd en op T0, T30, T60, T90 werden glucosemetingen gedaan, deze werd vergeleken met HbA1C. Als referentietest werd ook de OGTT gebruikt, maar dan met een glucosemeting op T120.

De prevalentie van CFRD was 11% en 26% had glucose intolerantie. De gemiddelde±SD leeftijd was 26.2±7.7, 53% was man, en de gemiddelde BMI±SD was 21.8±3.0 (Coriati 2013).

Lee (2007) beschrijft een prospectieve diagnostische studie met 57 volwassen patiënten met de diagnose CF. Als indextest is de Glucose Challenge Test (GCT) (50-g glucose load toegediend in nuchtere staat, gevolg door een glucose-meting 1 uur later) gebruikt, deze werd vergeleken met HbA1C. Als referentietest werd de OGTT T120 gebruikt die een week later werd afgenomen. Slechts bij 31/57 (54%) van de patiënten werden beide testen afgenomen, de reden hiervoor is

niet beschreven. De prevalentie van CFRD was 29%. De gemiddelde leeftijd was 32.6 jaar, 53% was man, en de gemiddelde BMI±SD was 21.6±0.7 (Lee 2007).

Taylor-Cousar (2016) beschrijft in een kleine prospectieve pilot studie dat er 21 volwassen patiënten werden geïnccludeerd waarbij zowel een OGTT als CGM werd afgenomen. De correlatie en agreement tussen beide testen werd onderzocht. De prevalentie van CFRD was 44% en voor IGT 22% volgens de referentietest. De gemiddelde leeftijd was 32.4±13.1 jaar, 24% was man, en de gemiddelde BMI±SD was 21.6±0.7 (Taylor-Cousar, 2016).

Resultaten (kinderen en adolescenten)

Accuratesse OGTT, IGTT en HbA1c bij kinderen en adolescenten (versus CGM)

Accuratesse van screeningsmethoden OGTT, IGTT, afgeleiden HOMA-%B en HOMA-IR en HbA1c voor CFRD bij adolescenten zijn enkel gerapporteerd door Mainguy (2017) in een studie met te weinig power met 29 kinderen en adolescenten. Als referentietest is de 3 dagen CGM gebruikt.

Sensitiviteit voor OGTT T60 en T120 was laag, respectievelijk 36% (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 11 tot 69) en 27% (95% BI 6 tot 61). Dit duidt erop dat CFRD diagnoses worden gemist vergeleken met de CGM methode. Van de 29 patiënten, werden er 11 gediagnosticeerd met CFRD met de CGM's, en slechts 3 met de OGTT. Specificiteit was hoger voor OGTT T60 en T120, respectievelijk 83% (95% BI 59 tot 96) en 100% (81 tot 100). De positief en negatief voorspellende waarde was voor OGTT T60, respectievelijk 57% (95% BI 18 tot 90) en 68 (95% BI 45 tot 86) en voor OGTT T120 , respectievelijk 100% (95%BI 29 tot 100) en 69 (95% BI 48 tot 86).

Voor IGTT was de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde laag, respectievelijk, 36% (95% BI 11 tot 69), 53% (95% BI 28 tot 77), 33% (95% BI 10 tot 65) en 56% (95% BI 30 tot 80).

Voor HOMA-IR was de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde matig, respectievelijk, 73% (95% BI 39 tot 94), 69% (95% BI 41 tot 89), 62% (95% BI 32 tot 86) en 79% (95% BI 49 tot 95).

Voor HbA1c was de sensitiviteit en positief en negatief voorspellende waarde laag, respectievelijk 36% (95% BI 11 tot 69), 57% (95% BI 18 tot 90) en 68% (95%BI 45 tot 86). Specificiteit was hoger voor HbA1c, 83% (95% BI 59 tot 96) (Mainguy, 2017).

HOMA-%B was de meest sensitieve screeningsmethode voor CFRD met een sensitiviteit van 91% (95% BI 59 tot 100), maar de specificiteit is laag met 47% (95% 23 tot 72). De positief en negatief voorspellende waarde was respectievelijk 53% (95% 29 tot 76) en 89% (95% BI 52 tot 100).

De verschillende methodes zijn statistisch niet met elkaar vergeleken.

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen 'laag' in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratesse voor OGTT en IGTT, afgeleiden HOMA-%B en HOMA-IR en HbA1c voor de diagnose CFRD bij kinderen en adolescenten is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; referentietest) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Overeenkomst en correlatie tussen CGM en OGTT kinderen en adolescenten

O'Riordan (2009) liet een acceptabele Bland-Altman agreement zien voor CGM, vergeleken met OGTT T120 van 0.81 mmol/l (95% BI voor bias ± 2.90 mmol/l), dit betekent een acceptabel

verschil tussen de twee methodes in de praktijk. Er was een goede correlatie ($r = 0.74$ tot 0.90 ; $p < 0.01$) tussen CGM en OGTT screeningsmethode (O’Riordan, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen ‘laag’ in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat agreement en correlatie tussen CGM en OGTT bij kinderen en adolescenten is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE ‘zeer laag’.

Resultaten (volwassenen)

Accuratesse OGTT glucose metingen op verschillende tijdstippen (versus OGTT T120)

Accuratesse van glucosemetingen na OGTT op verschillende tijdstippen, met OGTT T120 als referentietest, is onderzocht voor CFRD en glucose intolerantie door Coriati (2013). OGTT90 bleek de beste overall accuratesse te geven, met een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 97%. Dit kwam ook naar voren in de ROC-curve. In deze analyse zijn sensitiviteit en specificiteit bij de verschillende afkappunten weergegeven in een ROC-curve. De oppervlakte onder deze ROC-curve, is een maat voor het discriminerend vermogen van een test. De oppervlakte onder de curve van de OGTT T90 was 0,99 en is daarmee zeer hoog. De oppervlakte onder de ROC-curve voor OGTT T90 was significant hoger dan voor nuchtere plasma glucose ($p < 0.001$), OGTT T30 ($p < 0.001$), OGTT T60 ($p < 0.05$). De oppervlakte onder de ROC-curve voor OGTT T60 was ook redelijk hoog, met 0.91 (95% CI 0.85 tot 0.95), en een hoge sensitiviteit van 96%. Maar de specificiteit was wel matig met 75%.

De beste afkapwaarde voor de glucosemeting bij OGTT T90 voor CFRD werd vastgesteld op ≥ 11.5 mmol/L, voor OGTT T60 op ≥ 11.2 mmol/L.

Voor glucoseintolerantie werd een vergelijkbare trend gezien, de oppervlakte onder de ROC-curve voor OGTT T90 van 0.91 (95% BI 0.85 tot 0.95) was hoog, dit was significant vergeleken met nuchtere plasma glucose ($p < 0.001$), OGTT T30 ($p < 0.001$), OGTT T60 ($p < 0.001$). De beste afkapwaarde voor OGTT T90 voor glucose intolerantie werd vastgesteld op ≥ 9.3 mmol/L (Coriati, 2013).

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen ‘laag’ in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratesse OGTT bij volwassenen is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; referentietest) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE ‘zeer laag’.

Accuratesse HbA1C (versus OGTT 120) bij volwassenen

Accuratesse van HbA1c voor CFRD en glucose intolerantie bij volwassenen met de diagnose CF is gerapporteerd door Burguess (2016), Coriati (2013) en Lee (2007). Als referentietest is de OGTT T120 gebruikt.

Sensitiviteit en specificiteit waren beide sterk uiteenlopend, respectievelijk tussen de 50 en 94% en tussen de 53 en 90%.

De prevalentie van CFRD varieerde tussen de studies van 5 tot 29%. Er waren kleine verschillen in de afkappunten die werden gebruikt voor HbA1c van $\geq 5.8\%$ tot $\geq 6.0\%$ (Burguess, 2016; Coriati, 2013; Lee, 2007).

De oppervlakte onder de ROC-curve van HbA1c was voor één studie 0.82 (95%BI 0.75 tot 0.82) en is daarmee redelijk goed. De oppervlakte onder deze ROC-curve, is een maat voor het discriminerend vermogen van een test (Coriati, 2013).

Burguess (2016) en Coriati (2013) rapporteerden ook accuratessematen voor glucose intolerantie. Sensitiviteit en de positief voorspellende waarde was laag voor glucose intolerantie, respectievelijk 47 tot 58% en 15 tot 40%. Specificiteit varieerde van 50% tot 76%. De negatief voorspellende waarde was redelijk hoog 75 tot 94% (Burguess, 2016; Coriati, 2013).

De oppervlakte onder de ROC-curve van HbA1c was 0.58 (95%BI 0.51 tot 0.66) en is daarmee laag (Coriati, 2013).

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen 'laag' in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratesse HbA1c voor CFRD en glucose intolerantie bij volwassenen is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; referentietest) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Accuratesse GCT (versus OGTT 120)

De accuratesse van een 50 gram, niet nuchtere 1 uur GCT, met en afkappunt van ≥ 7.8 mmol/L voor een afwijkende HbA1c hyperglycemie is gerapporteerd door één studie (Lee, 2007). Als referentietest is de OGTT T120 gebruikt. Slechts 31/57 (54%) deelnemers voltooiden beide testen. Er werd een hoge sensitiviteit van 100% en een lage specificiteit van 50% gevonden, waardoor 11 (35%) patiënten onterecht als positief werden beschouwd door de GCT vergeleken met de OGTT methode (Lee, 2007).

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen 'laag' in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratesse GCT voor hyperglycemie bij volwassenen is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen perfecte referentietest en bij groot deel van patiënten zijn niet beide testen afgenomen) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Agreement en correlatie tussen CGM en OGTT volwassenen

Taylor-Cousar (2016) liet een slechte Bland-Altman agreement zien voor de CGM maximale waardes, vergeleken met OGTT T120 maximale waardes met een bias van $-96,06 \pm 56,9$ mg/dL (95% BI -207,6 tot 15,5), dit betekent een niet acceptabel verschil tussen de twee methodes in de praktijk. Er was een bescheiden correlatie ($r = 0.52$ (95% BI 0,07 tot 0,79); $p=0.03$) tussen CGM en OGTT T120 screeningsmethode (O'Riordan, 2009).

De Bland-Altman agreement voor de CGM maximale waardes vergeleken met de OGTT T60 maximale waardes was iets beter met een bias van $-32,81 \pm 41,2$ mg/dL (95% BI -113,5 tot 47,9), dit betekent een redelijk acceptabel verschil tussen de twee methodes in de praktijk. Er was een goede correlatie ($r = 0.77$ (95% BI 0,46 tot 0,91); $p=0.0003$) tussen CGM en OGTT T60 screeningsmethode (O'Riordan, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen 'laag' in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat agreement en correlatie tussen CGM en OGTT bij volwassenen is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias)

en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Conclusies

Zeet laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in accuratesse van de OGTT T120 vergeleken met IGTT, de afgeleiden HOMA-%B en HOMA-IR en HbA1c voor de diagnose CFRD bij kinderen en adolescenten. <i>Bronnen: (Mainguy, 2017)</i>
Zeet laag GRADE	Het is onzeker of er een goede agreement en acceptabele correlatie is tussen de screeningsmethoden CGM en OGTT voor de diagnose van CFRD bij kinderen en adolescenten. <i>Bronnen: (O'Riordan, 2009)</i>
Zeet laag GRADE	Het is onzeker of de accuratesse van OGTT T90 beter is vergeleken met OGTT nuchter plasma glucose, OGTT T30 en OGTT T60 voor de diagnose CFRD en glucose intolerantie bij volwassenen. <i>Bronnen: (Coriati, 2013)</i>
Zeet laag GRADE	Het is onzeker wat de accuratesse is van HbA1c voor de diagnose CFRD bij volwassenen. <i>Bronnen: (Burguess, 2016; Coriati, 2013; Lee, 2007)</i>
Zeet laag GRADE	Het is onzeker wat de accuratesse is van GCT voor de diagnose CFRD bij volwassenen. <i>Bronnen: (Lee, 2007)</i>
Zeet laag GRADE	Het is onzeker of er een goede agreement en acceptabele correlatie is tussen de screeningsmethoden CGM en OGTT voor de diagnose van CFRD bij volwassenen. <i>Bronnen: (Taylor-Cousar, 2016)</i>

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs en balans tussen voor- en nadelen

De kwaliteit van het bewijs in de geraadpleegde studies is laag. De studies zijn klein en het ontbreken van een echte gouden standaard in de studie-opzet beperkt de kwaliteit van de uitkomsten. De meeste testen baseren zich op de tot nu meest gebruikte onderzoeksvorm, de OGTT. Onderlinge vergelijking tussen deze test en alternatieve manieren om de glucosestofwisseling in kaart te brengen zijn er weinig en hebben vaak niet deze vergelijking als hoofdvraag.

Internationale consensus (onder andere ECSF, 2018) adviseert jaarlijkse screening van kinderen met CF vanaf de leeftijd van 10 jaar door middel van een OGTT. Van de OGTT is de lage reproduceerbaarheid een bekende beperking. Voor het stellen van de diagnose CFRD of CFIGT, die belangrijke consequenties hebben voor follow-up en eventuele behandeling, is een meer

reproduceerbare test gewenst. CGM is de meest betrouwbare manier om over een langere periode het glucosebeloop in kaart te brengen. Tevens kan het longitudinale beloop in de tijd daarmee objectiever in beeld gebracht worden. Derde voordeel is dat er gemeten wordt in een real life situatie, iets wat bij de onfysiologische OGTT niet het geval is. Vierde voordeel is dat het patroon van glucoseverhoging kan helpen bij de keuze van behandeling. Tegenover deze betrouwbaarheid staat dat het een meer arbeidsintensief onderzoek is voor patiënt en team, en specifieke expertise vereist in de interpretatie. De wetenschappelijke bewijslast over de correlatie tussen OGTT en CGM is beperkt, de indruk is dat de sensitiviteit van CGM hoger is en daarmee minder patiënten met stoornissen in de glucosemetabolisme worden gemist. Tegelijk kan een patiënt met een afwijkende OGTT -door de onfysiologische stimulus- in de CGM meting normale uitkomst laten zien, wat overbodige medische betrokkenheid voorkomt.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

In het patiëntenpanel van de NCFS is de voorkeur voor een screeningsmethode uitgevraagd. Het panel bestaat uit 194 mensen en 115 hebben gereageerd (response 59%). 34% van de mensen met CF of hun ouders/partners gaven de voorkeur aan voor de GCT. Ruim 25% had een voorkeur voor CGM en 9% voor de OGTT. De rest (32%) had geen voorkeur/mening.

Tegenover onplezierige OGTT of GCT staat een arbeidsintensiever traject met CGM. Nuchter naar een verder weg gelegen kliniek komen wordt als onplezierig ervaren. Een nuchtere OGTT wordt door patiënten als extra belastend ervaren.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Een minder goede correlatie tussen verschillende screeningstesten is in deze setting geen een probleem, aangezien een OGTT een lage reproduceerbaarheid heeft en onfysiologische stimulus is. Als eerste screeningstest is een OGTT, met mogelijk vals positieve uitslag verdedigbaar in het kader van de eenvoud van de test, mits het gevolgd wordt door een tweede meer real life test. Die tweede test heeft dan waarde voor het beter stellen van de diagnose en/of om de meest gerichte behandeling te kunnen vormgeven. De ECFS consensus (Castellani, 2018) suggereert ook een tweede test bij afwijkingen in de OGTT maar geeft geen concreet advies. Het gebruik van HbA1c als screeningsmethode bij CF gerelateerde stoornissen in het glucosemetabolisme heeft geen betere waarde dan OGTT en wordt niet geadviseerd. Enkel een hoog HbA1c kan indicatief zijn voor het bestaan van CFRD en aanvullend steun geven voor die diagnose.

Kosten

Geen objectieve gegevens hierover bekend; kosten van CGM zijn hoger dan die voor een OGTT. Baten van screening en tijdige behandeling liggen in een betere afstemming van wel en niet noodzakelijke zorg en bij tijdige identificatie preventie van klinische achteruitgang.

Haalbaarheid

Een getrapte screening van patiënten is haalbaar bij goede samenwerking tussen CF behandelteams en diabeteszorgverleners. De geadviseerde screening met een OGTT vanaf de leeftijd van 10 jaar kan bij een resultaat CFRD of IGT worden gevolgd door een CGM evaluatie waarvan de uitkomst leidend is voor het vervolgbeleid. Implementatie van de evaluatie van het glucosemetabolisme in de CF behandelroutine is aan te bevelen. Specifieke expertise van diabetes-behandelaren blijft noodzakelijk voor optimale kwaliteit van dit onderdeel van de CF zorg. Overwogen kan worden bij hoge klinische verdenking op CFRD waarbij de OGTT normaal is of als IGT classificeert, een CGM evaluatie te doen met het oog op zo gericht mogelijk insuline behandeling.

Het tijdig aantonen van afwijkingen in het glucosemetabolisme is integraal onderdeel van CF behandeling. Het is van belang voor longfunctie, anabole situatie en groei. Een zo sensitief

mogelijk onderzoek moet zo weinig mogelijk patiënten met afwijkingen missen. Anderzijds moet een onderzoek in de werkstroom van een CF behandelteam passen. Om die reden lijkt een eerste stap met een OGTT als moment opname het meest werkbaar en haalbaar. De werkgroep volgt de internationale aanbeveling om te screenen vanaf de leeftijd van 10 jaar. De werkgroep adviseert de hoogste waarde van de OGTT te gebruiken voor nadere stappen, onafhankelijk van het tijdstip waarop dit wordt gemeten. Voor nadere differentiatie van in die OGTT gevonden afwijkingen kan meerdaagse CGM plaatsvinden als middel om objectiever in real life het beloop van glucosewaarden in kaart te brengen. Als eerstelijns onderzoek is CGM waarschijnlijk minder haalbaar en ook duurder. Dat in de literatuur de bewijskracht van de correlatie tussen OGTT en CGM zeer laag is, is wellicht geen probleem, omdat CGM dient om onterechte classificatie op basis van een weinig reproduceerbare test te corrigeren.

De werkgroep concludeert dat OGTT (of een test met vergelijkbaar testmechanisme (bijvoorbeeld glucose challenge test)) als eerste stap, en CGM als vervolgstap op dit moment de meeste opbrengst heeft, en adviseert om geen gebruik te maken van andere methoden om te komen tot een correcte classificatie van afwijkingen in het glucosemetabolisme. Welke afkapwaarde van de CGM evaluatie (uitgedrukt als % tijd dat glucose boven de 7.8 mmol/L is) gebruikt moet worden om te besluiten tot interventie is uit de literatuur nog niet eenduidig vastgesteld. De werkgroep benadrukt het belang van het betrekken van de klinische situatie van de patiënt bij de interpretatie van de screenings- en diagnostische testen.

Aanbevelingen

Screen jaarlijks op afwijkingen van glucose metabolisme bij patiënten met exocriene pancreassufficiëntie vanaf de leeftijd van 10 jaar. De screeningsroute bestaat uit:

1. SCREENING:

Orale glucose tolerantie test (OGTT) of glucose challenge test. Bespreek met de patiënt wat de voorkeur heeft.

2. DIAGNOSTIEK:

- a) altijd gevolgd door een continue glucose meting (CGM) indien de OGTT een maximale glucose waarde laat zien > 11.1 mmol/L;
- b) overweeg CGM indien de OGTT een maximale glucose waarde laat zien tussen de 7.8 en 11.1 mmol/L en betrek daarbij de klinische situatie van de patiënt.

Gebruik geen HbA1c bepaling als screeningstool en voor diagnostiek om afwijkingen in het glucose metabolisme op te sporen.

Literatuur

- Burgess JC, Bridges N, Banya W, Gyi KM, Hodson ME, Bilton D, Simmonds NJ. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2016 Mar;15(2):251-7. doi: 10.1016/j.jcf.2015.03.013.
- Coriati A, Elisha B, Virassamynai S, Phaneuf M, Ziai S, Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R. Diagnosis of cystic fibrosis-related glucose abnormalities: Can we shorten the standard oral glucose tolerance test? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013 Dec;38(12):1254-9. doi: 10.1139/apnm-2013-0022.
- Lee KM, Miller RJ, Rosenberg FM, Kreisman SH. Evaluation of glucose tolerance in cystic fibrosis: comparison of 50-g and 75-g tests. *J Cyst Fibros*. 2007 Jul;6(4):274-6.
- Mainguy C, Bellon G, Delaup V, Ginoux T, Kassai-Koupai B, Mazur S, Rabilloud M, Remontet L, Reix P. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;30(1):27-35. doi: 10.1515/jpem-2016-0184.

O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Greally P, Canny G, Slattery D, Murphy N, Roche E, Costigan C, Hoey H. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1020-2. doi: 10.2337/dc08-1925. Epub 2009 Mar 11.

Geldigheid & Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Diagnostiek CFRD	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT	Beschikbaarheid nieuwe methoden en literatuur

Module 19 Behandeling van diabetes bij patiënten met CF

Uitgangsvraag

(Hoe) moet een vastgestelde stoornis in de glucosehuishouding worden behandeld bij patiënten met CF?

Inleiding

Problemen met de glucose stofwisseling hebben invloed op het klinisch beloop van CF. Tijdige onderkenning en behandeling is daarom essentieel. Goede criteria voor starten van insulinebehandeling (timing en type) zijn niet voorhanden en dus is er grote praktijkvariatie. Integratie van goede diabeteszorg in de behandeling van CF heeft ook organisatorische implicaties voor behandelcentra.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een behandeling met insuline of orale antidiabetische medicatie, vergeleken met een andere behandeling, bij een afwijkende screening van glucose metabolisme in patiënten met CF?

- P (Patiënten):** patiënten met CF en afwijkende screening van glucose metabolisme;
I (Interventie): behandeling met insuline of orale anti-diabetische medicatie;
C (Comparison): placebo, geen of andere behandeling;
O (Outcomes): growth; target height; lung function; HbA1c; weight; weight for height, BMI; glucose variability; microvascular complications; lung infection; deterioration lung function; lung function improvement; quality of life; anabolism; body composition; antibiotic need/use.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 27 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd vanaf 1987 gericht op de (on)gunstige effecten van een behandeling met insuline bij een afwijkende glucose metabolisme in patiënten met CF. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 315 treffers op. Vergelijkend onderzoek over de (on)gunstige effecten van insuline vergeleken met een ander type behandeling in CF-patiënten werd geïncludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 30 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén systematische literatuurreview is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De systematische Cochrane literatuurreview van Onady (2016) onderzocht de effectiviteit van insuline en orale preparaten als behandeling voor CFRD. Er is tot april 2016 gezocht naar randomized controlled trial (RCT) studies die verschillende typen behandelingen voor CFRD met elkaar vergeleken. Er waren vier RCT's in de systematische review geïnccludeerd (Ballman, 2014; Grover, 2008; Moran, 2009 en Moran, 2001).

In de open-label RCT van Ballman (2014) werden 73 patiënten geïnccludeerd met een gemiddelde leeftijd van $22,2 \pm 8,8$ jaar. Alle patiënten hadden CFRD vastgesteld door een OGTT-test volgens WHO standaarden. Eén groep ontving insuline (start 0,05 eenheid insuline/kg injecties 3 dd) en dit werd wekelijks opgebouwd tot een optimale dosis en vergeleken met een groep die orale repaglinide (start 0,5 mg orale repaglinide 3 dd) ontving met een opbouwend wekelijks schema tot maximaal 12 mg per dag, maximaal 3dd 4mg. Patiënten werden gevolgd voor 24 maanden (Ballman, 2014).

De cross-over RCT van Grover, 2008, includeerde 20 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 34 ± 8 jaar. Alle patiënten hadden CFRD met nuchtere hyperglykemie. Patiënten werden niet geblindeerd voor de volgorde van behandeling. De resultaten uit het cross-over design konden niet worden meegenomen, en zijn uiteindelijk geanalyseerd als een parallel RCT. Deze benadering geeft conservatieve resultaten en de groepen zijn niet onafhankelijk van elkaar omdat dezelfde patiënten in de interventie en controle groep deelnemen. Een groep met een behandeling met neutral protamine Hagedorn (NPH) insuline werd vergeleken met een groep die glargine insuline ontving. Doseringen werden individueel bepaald op basis van een insuline: koolhydraat ratio en een correctieschaal. Patiënten werden gevolgd voor 12 weken (Grover, 2008).

Moran (2009) voerde een RCT uit met drie interventiearmen met in totaal 100 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 28 ± 9 jaar. 81 patiënten voltooiden de studie waarvan 61 met CFRD en 20 met glucose intolerantie, allen zonder nuchtere hyperglykemie. Patiënten werden geblindeerd voor de orale toedieningen, niet voor de insuline toediening. Insuline (0,5 eenheid insuline aspart/15 gram koolhydraat) (n=38), 2,0 mg orale repaglinide (n=32) en een orale placebo (n=30) werden met elkaar vergeleken. De dosering voor repaglinide werd voor vier patiënten verlaagd, ten opzichte van twee patiënten in de insulinegroep. Patiënten werden gevolgd voor 12 maanden (Moran, 2009).

In een cross-over RCT met drie interventiearmen van Moran (2001) werden 7 patiënten geïnccludeerd met een gemiddelde leeftijd van 24 ± 5 jaar. Patiënten met CFRD zonder nuchtere hyperglykemie werden geïnccludeerd. Patiënten werden niet geblindeerd voor de volgorde van behandeling. Insuline (0,1 unit/kg), 1,0 mg orale repaglinide en geen medicatie werden met elkaar vergeleken. Patiënten werden gevolgd voor 1 tot 2 maanden (Moran, 2001).

Resultaten

Vier verschillende vergelijkingen (I, II, III, IV) zijn gerapporteerd in de systematische literatuurreview van Onady (2016) voor de uitkomstmaten; glykemische controle, longfunctie, voedingsstatus, hypoglykemie en kwaliteit van leven.

I. Insuline versus no medication

Glykemische controle (HbA1c)

Er waren geen significante verschillen in HbA1C levels tussen beide groepen na 12 maanden. De precieze data is niet gerapporteerd (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat HbA1C is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie, geen data gepresenteerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Longfunctie (FEV₁% en FVC)

Er waren geen significante verschillen in de verandering in FEV₁% en FVC na twaalf maanden tussen de insulinebehandeling en de placebobehandeling. Het gemiddeld verschil was voor FEV₁% 1,20 (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) -5,63 tot 8,03) en voor FVC 0,60 (95% BI -5,67 tot 6,87) in het voordeel van de insulinebehandeling (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Voedingsstatus (BMI)

Er was geen significant verschil in de verandering in BMI na twaalf maanden tussen de insulinebehandeling en de placebobehandeling. Het gemiddeld verschil was 0,41 (95% BI -0,23 tot 1,05) in het voordeel van de insulinebehandeling (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voedingsstatus is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Hypoglykemie

Er was geen significant verschil in het voorkomen van hypoglykemie na 2 of 3 maanden tussen de insulinebehandeling en de placebobehandeling. Moran (2001) rapporteerde in 2/7 patiënten een milde hypoglykemie na insulinebehandeling en geen hypoglykemie na de placebobehandeling na twee maanden. Moran (2009) rapporteerde in 5/30 van de patiënten in de insulinegroep in de eerste drie maanden een hypoglykemie vergeleken met 0/25 in de placebogroep. Na drie maanden was er geen verschil tussen de groepen.

Relatieve risico's (RR) werden gerapporteerd van RR 9,23 (95% BI 0,5 tot 159,1) (Moran, 2009) en RR 2,00 (95% BI 0,2 tot 17,3) (Moran, 2001), met een niet significante hogere kans op hypoglykemie in de insulinegroep, maar een zeer breed betrouwbaarheidsinterval. Moran (2009) geeft niet aan of de hypoglykemie voorvallen bij patiënten voorkwamen met CFRD of glucose intolerantie (Moran, 2001; Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat hypoglykemie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Kwaliteit van leven

Er waren geen verschillen in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) tussen beide groepen over tijd (Moran, 2009; Moran, 2001). De precieze data is niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie, geen data gepresenteerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

II. Orale repaglinide versus Placebo

Glykemische controle (HbA1c)

Er waren geen significante verschillen in HbA1C levels tussen beide groepen na 12 maanden. De precieze data is niet gerapporteerd (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat HbA1C is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie, geen data gepresenteerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Longfunctie (FEV₁% en FVC)

Er waren geen significante verschillen in de verandering in FEV₁% en FVC na twaalf maanden tussen de repaglinide behandeling en de placebobehandeling. Het gemiddeld verschil was voor FEV₁% 1,7 (95% BI -5,1 tot 8,5) in het voordeel van de repaglinide behandeling en voor FVC -1,0 in het voordeel van de placebobehandeling (95% BI -7,4 tot 5,4) (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie (FEV₁% en FVC) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; exclusie van patiënten met een nuchtere hyperglykemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Voedingsstatus (BMI)

Er was geen significant verschil in de verandering in BMI na twaalf maanden tussen de repaglinide behandeling en de placebobehandeling. Het gemiddeld verschil was 0,17 (95% BI -0,47 tot 0,81), in het voordeel van de repaglinide behandeling (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voedingsstatus (BMI) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Hypoglykemie

Moran (2009) rapporteerde in 6/26 patiënten in de insulinegroep in de eerste drie maanden een milde hypoglykemie vergeleken met 0/25 in de placebogroep. Na drie maanden was er geen verschil tussen de groepen.

Een relatief risico van 12,52 (95% BI 0,74 tot 211,20) werd berekend met een niet significante hogere kans op hypoglykemie in de repaglinide groep, maar een zeer breed betrouwbaarheidsinterval. Moran (2009) geeft niet aan of de hypoglykemie voorvallen bij patiënten voorkwamen met CFRD of glucose intolerantie (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat hypoglykemie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; exclusie van patiënten met een nuchtere hyperglykemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Kwaliteit van leven

Er waren geen verschillen in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) tussen beide groepen over tijd (Moran, 2009). De precieze data is niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie, geen data gepresenteerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

III. Insuline versus orale repaglinide

Glykemische controle (HbA1c)

Er waren geen significante verschillen in de verandering in HbA1c na 12 en 24 maanden. Het gemiddeld verschil tussen de insuline en orale repaglinide behandeling was respectievelijk -0,09 (95% BI -0,53 tot 0,35) in het voordeel van de insuline behandeling en 0,40 (95% BI -0,08 tot 0,88) in het voordeel van de repaglinide behandeling (Ballman, 2014). Moran (2009) gaf ook aan dat er geen significant verschil was in de verandering van HbA1c na 12 maanden, er werden geen effect of spreidingsmaten gerapporteerd (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat glykemische controle (HbA1c) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie en verschil in optimale dosering tussen groepen) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Longfunctie (FEV₁% en FVC)

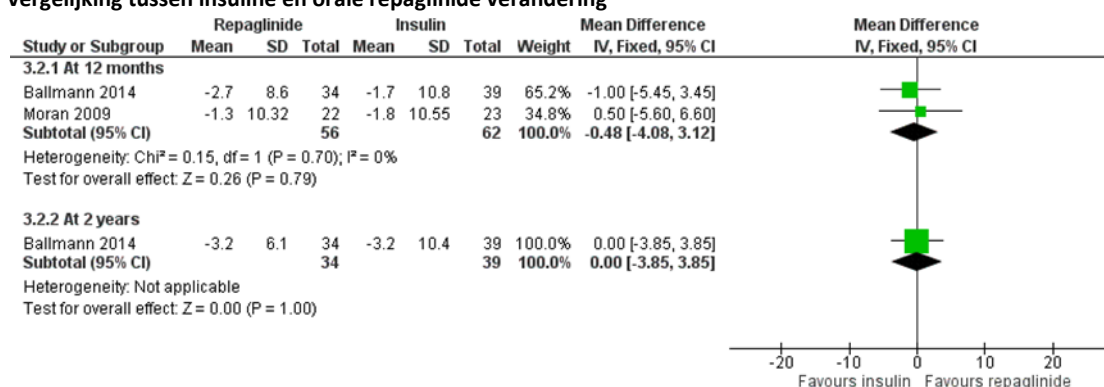
Er was geen significant verschil in de verandering in FEV₁% na twaalf maanden tussen de insuline en repaglinide behandeling. Het gepoolde gemiddeld verschil was -0,48 (95% CI -4,08 tot 3,12) in het voordeel van de insulinebehandeling, $p=0,79$, fixed model, $I^2=0\%$ (zie figuur 20.1) (Ballman, 2014; Moran, 2009). In de studie van Ballman (2014) werd er een langere follow-up periode van 24 maanden aangehouden, hier werd ook geen significante verandering gevonden in FEV₁%, het gemiddeld verschil was 0,00 (95% BI -3,85 tot 3,85).

Moran (2009) vond ook geen significant verschil tussen de groepen in verandering in FVC, met een gemiddeld verschil van -1,60 (95% CI -7,28 tot 4,08) in het voordeel van de insuline behandeling na 12 maanden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie (FEV₁% en FVC) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie en verschil in optimale dosering tussen groepen) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Figuur 19.1 Forestplot voor longfunctie gemeten middels verandering in FEV₁ (% voorspeld) na twaalf maanden, vergelijking tussen insuline en orale repaglinide verandering



Voedingsstatus (BMI en BMI z-scores)

Er was geen significant verschil in de verandering in BMI na twaalf maanden tussen de insuline en repaglinide behandeling. Het gemiddeld verschil was 0,24 (95% BI -0,34 tot 0,82) (Moran, 2009). Ballman (2014) vond na 12 maanden een significant verschil in verandering in de BMI z-scores tussen de groepen met een gemiddeld verschil in BMI verandering van -0,27 (95% CI -0,45 tot -0,09) in het voordeel van de insuline behandeling, dit verschil was niet meer significant na 24 maanden, -0.21 (95% CI -0,45 tot -0,03).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voedingsstatus (BMI en BMI z-scores) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie en verschil in optimale dosering tussen groepen) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Hypoglykemie

Moran (2009) rapporteerde in 6/26 patiënten in de insulinegroep in de eerste drie maanden een milde hypoglykemie vergeleken met 5/25 in de placebogroep.

Een relatief risico van 1,38 (95% BI 0,48 tot 4,01) werd berekend met een niet significante hogere kans op hypoglykemie in de repaglinide groep. Moran geeft niet aan of de hypoglykemie voorvallen bij patiënten voorkwamen met CFRD of glucose intolerantie (Moran, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat hypoglykemie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Kwaliteit van leven

Er waren geen verschillen in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) tussen beide groepen over tijd (Moran, 2009). De precieze data is niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; blinding, exclusie van diabetische patiënten met een nuchtere hyperglykemie, geen data gepresenteerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

IV. NPH Insuline versus glargine

Glykemische controle (Glucose levels nuchter en twee uur post-prandiaal)

Grover (2008) berekende het gemiddelde verschil in glucose levels (mg/dl) nuchter en twee uur post-prandiaal na een follow-up periode van drie maanden. Er waren geen significante verschillen in de veranderingen van de glucoselevels voor beide momenten. Het gemiddeld verschil in nuchtere glucoselevels tussen de NPH insuline en glargine behandeling na drie maanden was respectievelijk 10,00 (-12,86 tot 32,86) in het voordeel van de glargine behandeling. Het gemiddeld verschil in 2 uur postprandiale glucoselevels tussen de NPH insuline en glargine behandeling was respectievelijk 8,00 (-10,07 tot 26,07) in het voordeel van de glargine behandeling (Grover, 2008).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat glykemische controle (glucose levels nuchter en twee uur post-prandiaal) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias; blinding, exclusie van patiënten met diabetische bloedsuikerwaardes en cross-over trial kon alleen als parallel trial worden geanalyseerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Voedingsstatus (gewicht)

Er was geen significant verschil in de verandering in gewicht in kilogrammen na drie maanden tussen de NPH insuline en glargine behandeling. Het gemiddeld verschil was -1,00 (95% BI -2,39 tot 0,39) in het voordeel van de glargine behandeling (Grover, 2008).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat voedingsstatus (verschil in gewicht) is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias; blinding, exclusie van patiënten met diabetische bloedsuikerwaardes en cross-over trial kon alleen als parallel trial worden geanalyseerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Hypoglykemie

Grover (2008) rapporteerde gemiddeld 5 ± 4.36 milde hypoglykemische events per patiënt in de NPH insulinegroep in de eerste drie maanden en 6 ± 4.36 in de glargine groep.

Een gemiddeld verschil van -1,00 (95% BI -3,77 tot 1,77) in het voordeel van NPH-insuline, dit verschil is niet significant.

Kwaliteit van leven

Er waren geen significante verschillen in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) tussen beide groepen over tijd (Grover, 2008). De precieze data is niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias; blinding, exclusie van patiënten met diabetische bloedsuikerwaardes en cross-over trial kon alleen als parallel trial worden geanalyseerd, geen data gepresenteerd) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Conclusies

I. Insuline versus geen medicatie

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil in effect is op verandering in <u>glykemische controle (HbA1c)</u> bij patiënten met CFRD van een insulinebehandeling vergeleken met geen medicatie na 12 maanden. <i>Bronnen: (Onady 2016; Moran, 2009)</i>
------------------------	---

I. Insuline versus geen medicatie

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op de verandering in <u>longfunctie (FEV₁% en FVC)</u> bij patiënten met CFRD van een insulinebehandeling vergeleken met geen medicatie na 12 maanden. <i>Bronnen: (Onady 2016; Moran, 2009)</i>
-------------------	---

I. Insuline versus geen medicatie

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op verandering in BMI bij patiënten met CFRD van een insulinebehandeling vergeleken met geen medicatie na 12 maanden. <i>Bronnen: (Onady 2016; Moran, 2009)</i>
-------------------	---

I. Insuline versus geen medicatie

Laag GRADE	Er lijkt niet of nauwelijks verschil in effect te zijn op het aantal <u>hypoglykemieën</u> bij patiënten met CFRD van een insulinebehandeling vergeleken met geen medicatie in de eerste 2 tot 3 maanden. <i>Bronnen: (Onady 2016; Moran, 2009; Moran, 2001)</i>
-------------------	---

I. Insuline versus geen medicatie

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in het effect op kwaliteit van leven bij patiënten met CFRD van een insulinebehandeling vergeleken met geen medicatie over tijd. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009; Moran, 2001)</i>
------------------------	--

I. Orale repaglinide versus placebo

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil in effect is op verandering in <u>Glykemische controle (HbA1c)</u> bij patiënten met CFRD van een repaglinide behandeling vergeleken met een placebobehandeling na 12 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009)</i>
------------------------	--

II. Orale repaglinide versus placebo

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op verandering in <u>longfunctie (FEV₁% en FVC)</u> bij patiënten met CFRD van een repaglinide behandeling vergeleken met een placebobehandeling na 12 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009)</i>
-------------------	---

II. Orale repaglinide versus placebo

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op verandering in <u>BMI</u> tussen bij patiënten met CFRD van een repaglinide behandeling vergeleken met een placebobehandeling na 12 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009)</i>
-----------------------	--

II. Orale repaglinide versus placebo

Laag GRADE	Er lijkt niet of nauwelijks een verschil in effect te zijn op het aantal <u>hypoglykemieën</u> bij patiënten met CFRD van een repaglinide behandeling vergeleken met een placebobehandeling in de eerste 3 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009)</i>
-----------------------	---

II. Orale repaglinide versus placebo

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in het effect op kwaliteit van leven bij patiënten met CFRD van een repaglinide behandeling vergeleken met een placebobehandeling. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009)</i>
----------------------------	---

III. Insuline versus orale repaglinide

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op verandering in <u>Glykemische controle (HbA1c)</u> bij patiënten met CFRD van insuline vergeleken met een repaglinide behandeling na 12 en 24 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Ballman, 2014; Moran, 2009)</i>
-----------------------	---

III. Insuline versus orale repaglinide

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil in effect is op verandering in <u>Glykemische controle (post-prandiale glucose levels)</u> bij patiënten met CFRD van insuline vergeleken met een repaglinide behandeling twee en vijf uur na de maaltijd. <i>Bronnen: (Moran, 2009; Moran, 2001)</i>
----------------------------	--

III. Insuline versus orale repaglinide

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op verandering in <u>longfunctie (FEV₁%)</u> bij patiënten met CFRD van insuline vergeleken met een repaglinide behandeling na 12 en 24 maanden. Er lijkt geen effect te zijn op verandering in longfunctie (FVC) bij patiënten met CFRD van insuline vergeleken met een repaglinide behandeling na 12 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Ballman, 2014; Moran, 2009)</i>
-----------------------	---

III. Insuline versus orale repaglinide

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op verandering in <u>BMI</u> tussen bij patiënten met CFRD van insuline vergeleken met een repaglinide behandeling na 12 maanden.
-----------------------	--

	Er lijkt een klein positief verschil in effect te zijn op verandering in <u>BMI z-scores</u> tussen bij patiënten met CFRD op insuline vergeleken met een repaglinide behandeling na 12 maanden. Dit effect is verdwenen na 24 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Ballman, 2014; Moran, 2009)</i>
--	--

III. Insuline versus orale repaglinide

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op het aantal <u>hypoglykemieën</u> bij patiënten met CFRD van insuline vergeleken met een repaglinide behandeling in de eerste 3 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009)</i>
-------------------	---

III. Insuline versus orale repaglinide

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in het effect op kwaliteit van leven bij patiënten met CFRD van insuline vergeleken met een repaglinide behandeling. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Moran, 2009)</i>
------------------------	---

IV. NPH-Insuline versus glargine

Laag GRADE	Er lijkt niet of nauwelijks een verschil in effect te zijn op verandering in <u>glykemische controle (glucose levels nuchter en twee uur post-prandiaal)</u> patiënten met CFRD van glargine vergeleken met NPH-insuline na 3 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Grover, 2008)</i>
-------------------	---

IV. NPH-Insuline versus glargine

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil effect te zijn op verandering in <u>gewicht</u> (in kg) bij patiënten met CFRD van glargine vergeleken met NPH-insuline na 3 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Grover, 2008)</i>
-------------------	---

IV. NPH-Insuline versus glargine

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in effect te zijn op het aantal <u>hypoglykemische events</u> per patiënt bij patiënten met CFRD van glargine vergeleken met NPH-insuline na 3 maanden. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Grover, 2008)</i>
-------------------	---

IV. NPH-Insuline versus glargine

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of er een verschil is in het effect op kwaliteit van leven bij patiënten met CFRD van glargine vergeleken met NPH-insuline. <i>Bronnen: (Onady, 2016; Grover, 2008)</i>
------------------------	---

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs en balans tussen voor- en nadelen.

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er zijn uit de studies geen criteria af te leiden die starten van een behandeling kunnen sturen. Keuze tussen verschillende preparaten insuline kan op basis van geraadpleegde studies niet worden gemaakt.

Bij CFRD heeft insulinebehandeling aantoonbaar positief effect op klinische CF parameters. Bij patiënten met CF-IGT is dit positieve effect niet goed onderzocht. Het ligt echter voor de hand dat bij patiënten met CF-IGT, waarvan beschreven is dat dit tot verslechtering leidt van klinische CF parameters, insuline behandeling ook tot klinische verbetering zal leiden. Bij patiënten met IGT en klinische exacerbaties kan tijdelijke intensivering van insuline behandeling nodig zijn. De voordelen van insulinebehandeling zijn de beschreven positieve effecten, nadelen zijn de invasieve route en de belasting die het voor patiënten is om zowel insuline te spuiten als de daarbij behorende bloedglucosemetingen te verrichten. Voordeel van de orale medicamenten is de eenvoudiger toedieningsroute.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Het is uit de literatuur niet bekend wat patiënten vinden van glucose behandeling en hoe ze dat zouden willen vormgeven. De praktijk laat zien dat het veeleer de patiënten zwaar valt dát ze iets moeten gaan doen met suikermetabolisme en minder wát gedaan moet worden. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat patiënten orale behandeling prefereren boven injecties. Aan de andere kant kan orale behandeling met meerdaags tabletten soms ook weer extra belastend zijn. Afspraken over de soort behandeling dienen dus samen met de patiënt te worden gemaakt waarbij diens voorkeuren worden betrokken.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

In de literatuur werd geen overtuigend bewijs gevonden dat een bepaald type insuline, of insuline in het algemeen of orale behandeling superieur is boven een andere behandelmodaliteit. De meeste ervaring is opgedaan met insuline, en de meeste clinical guidelines adviseren insuline als eerste behandeloptie. Met hulp van CGM kan de insuline goed getarget en geïndividualiseerd worden. Aandachtspunt bij een eventuele orale behandeling is het bijwerkingen profiel dat bij patiënten met CF kritisch beoordeeld dient te worden. De internationale ECSF-consensus raadt gebruik van repaglinide, ondanks dat er aanwijzingen zijn dat dit vergelijkbare effecten heeft op klinische CF-uitkomsten, niet aan. De werkgroep concludeert dat insuline behandeling van keuze is, en dat voor het gebruik van additionele middelen nog onvoldoende evidence en ervaring is om in deze kwaliteitsstandaard op te nemen.

Tevens is een relevant perspectief te bestuderen wat de impact is van CFTR-modulatoren op glucosehuishouding bij CF.

Kosten

Kosten voor behandeling met insuline of repaglinide zijn niet duidelijk, maar zullen niet tot grote zorgkosten leiden. De opbrengst die wordt beoogd, namelijk mitigatie van verslechtering van de klinische situatie met betrekking tot groei/ontwikkeling/longfunctie is lastig te substantiëren.

Haalbaarheid

Zowel insulinebehandeling als behandeling met orale preparaten zijn haalbaar. Wel dient hiervoor goede samenwerking te bestaan tussen gespecialiseerde diabetes-behandelaren en gespecialiseerde CF zorg.

Aanbevelingen

Start behandeling van stoornissen in het glucose metabolisme bij patiënten met CF na adequate classificatie van de stoornis:

- Start behandeling bij CFRD.
- Overweeg glucose verlagende behandeling bij CF-IGT.
- Schakel een gespecialiseerde diëtist in voor de gezamenlijke afweging van therapiekeuze: (eerst) dieetaanpassing en/of medicamenteus.

Bij CFRD is behandeling met insuline de eerste keus.

Literatuur

Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes.

Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 18;4:CD004730.doi:

10.1002/14651858.CD004730.pub4.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling CFRD	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT	Beschikbaarheid nieuwe middelen en literatuur

Module 20 Stopcriteria CFTR-modulatoren

Uitgangsvraag

Hoe dient de besluitvorming plaats te vinden om een CFTR-modulator al dan niet te continueren of te stoppen bij patiënten met CF?

Inleiding

CFTR-modulatoren vormen een steeds belangrijker wordend onderdeel in de behandeling van patiënten met CF. Deze modulatoren zijn in staat om het afwezige of gestoorde chloridetransport te herstellen en/of te versterken. Effectiviteit van deze modulatoren verschilt van patiënt tot patiënt waarbij er naast verbetering van verschillende effectparameters ook sprake kan zijn van stabilisatie hiervan en daarmee het stoppen van achteruitgang. Naast relevantie voor de patiënt is het ook vanuit kosten oogpunt relevant om zo goed mogelijk vast te stellen of een CFTR-modulator effectief is.

Indien een CFTR-modulator voor een specifieke genmutatie effectief blijkt, kan deze behandeling beschikbaar komen voor CF-patiënten met de betreffende genmutatie (in Nederland momenteel voor ivacaftor vanaf de leeftijd van 2 jaar en voor een combinatie van lumacaftor/ivacaftor vanaf de leeftijd van 6 jaar).

De klinische langere termijn ervaring met de verschillende CFTR-modulatoren is nog beperkt. Een deel van de patiënten met CF heeft aan de klinische studies meegedaan naar effectiviteit en veiligheid van deze CFTR-modulatoren en konden aansluitend doorgaan met het betreffende middel. Een klein deel van de patiënten met CF heeft toegang gehad tot een compassionate use programma vanwege snelle achteruitgang of zeer slechte longfunctie. Beide groepen gebruiken deze middelen nu maximaal enkele jaren.

CF is een progressieve ziekte en derhalve wordt niet alleen verbetering van verschillende effectparameters maar ook het stoppen van achteruitgang gerekend tot een positief effect van de behandeling met CFTR-modulatoren.

De komende jaren worden nieuwe en effectievere CFTR-modulatoren ontwikkeld en deze middelen hebben een hoge kostprijs. De huidige CFTR-modulatoren en de nieuwe CFTR-modulatoren zijn primair ontwikkeld voor specifieke groepen gebaseerd op onderliggende CFTR-mutatie. Dit betekent dat er voor patiënten met CF met zeldzamer CFTR-mutaties geen mogelijkheid bestaat deel te nemen aan nieuwe studies of gebruik te maken van de modulatoren die mogelijk ook voor hen effectief kunnen zijn. Er wordt druk gezocht naar manieren om ook voor deze patiënten aan te tonen dat behandeling met een CFTR-modulator effectief is. Belangrijke ontwikkeling hierin is een patiënt uniek celmodel zoals het organoid ("mini-darmpje") model. Hiermee kan op een "mini-darmpje" van de betreffende patiënt worden bekeken welk middel effectief zou kunnen zijn.

De huidige startcriteria voor behandeling met CFTR-modulatoren zijn gebaseerd op CFTR-mutatie, leeftijd en bijkomende morbiditeit zoals CF-gerelateerde leverziekte. Er zijn momenteel geen duidelijke stopcriteria (behoudens bijwerkingen). De meest gerapporteerde bijwerkingen door patiënten in de studies en dagelijkse praktijk zijn buikklachten (misselijkheid, buikpijn en/of diarree) en benauwdheid/ drukkend gevoel op de borst. De meest gevonden afwijkingen in bloed zijn verhoogde transaminasen. Dit kan passagere zijn en dient vervolgd te worden.

De gebruikte effectmaten in de fase 2 en 3 studies zijn mogelijk niet het meest relevant voor de patiënt in de dagelijkse praktijk. Voor jongere patiënten (kinderen) en patiënten die nog relatief

weinig last hebben van hun CF zijn de gebruikte effectmaten in de studies niet toereikend, en ook voor volwassen patiënten met een slechtere longfunctie zijn andere effectmaten dan FEV₁ zoals kwaliteit van leven relevanter.

- (1) De verandering in FEV₁ is momenteel de meest gebruikte uitkomstmaat.
De vraag is of de verandering in longfunctie (FEV₁) gevoeliger of minder gevoelig is in het aantonen van effectiviteit van de CFTR modulatoren dan:
- (2) veranderingen van afwijkingen op een CT-scan.
- (3) verandering in exacerbatiefrequentie.
- (4) verandering in voedingstoestand (lengte/gewichtverhouding).
- (5) verandering in kwaliteit van leven.
- (6) verandering in zweetest.
- (7) slope of decline (FEV₁).
- (8) Lung Clearance Index (LCI).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van CFTR modulatoren ten opzichte van een placebo of geen behandeling bij patiënten met cystic fibrosis?

P (Patiënten): Cystic Fibrosis patiënten;
I (Interventie): CFTR-modulatoren;
C (Comparison): placebo of geen behandeling met CFTR-modulatoren;
O (Outcomes): FEV₁, CT-score, pulmonaire exacerbaties, voedingsstatus (gewicht, lengte, gewicht voor lengte, BMI), kwaliteit van Leven, zweet chloride test, *slope of decline* FEV₁, *Lung Clearance Index* (LCI).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Tenzij anders vermeld werden de door de internationale GRADE-workinggroup voorgestelde default grenzen gehanteerd voor klinische relevantie: een verschil in relatief risico van 25% bij dichotome uitkomstmaten, en een verschil van een halve standaarddeviatie voor continue uitkomstmaten. Vier punten verschil op de CFQ-R schaal is gedefinieerd als een minimaal klinisch belangrijk verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is 20 september 2017 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) gepubliceerd vanaf 1987 gericht op de (on)gunstige effecten van een behandeling met CFTR modulatoren in CF patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 455 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die een CFTR-behandeling vergelijken met een placebobehandeling en ten minsten één van de volgende uitkomstmaten hanteren: FEV₁, CT-scan, exacerbatie frequentie, voedingstoestand, kwaliteit van Leven, zweetest, *slope of decline* FEV₁, *Lung Clearance Index* (LCI). Een exclusie criterium was ingesteld specifiek voor studies met een behandeling met ivacaftor bij phe508del mutaties.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 99 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 85 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 11 studies definitief geselecteerd.

Elf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan één Cochrane literatuurreview met daarin drie RCT's en tien losse parallelle en cross-over RCT's. De Cochrane review bevatte vier RCT's, maar één RCT is niet opgenomen omdat deze voldeed aan het exclusiecriteria. Deze studie onderzocht de effectiviteit van ivacaftor bij een phe508del genmutatie. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Als uitgangspunt is de Cochrane literatuur review van Patel (2015) genomen met daarin drie RCT's, daar zijn tien losse parallelle en cross-over RCT's aan toegevoegd.

In acht onderzoeken werd ivacaftor onderzocht in G551D, phe508del, non-G551D en R117H-mutatie patiënten. In de overige vijf onderzoeken kregen de patiënten een combinatie van lumacaftor en ivacaftor in verschillende doseringen, allen bij phe508del mutatie patiënten. In alle studies werd de CFTR-modulator vergeleken met een placebo.

Vijf studies waren placebo gecontroleerde parallelle RCT's met twee armen. Drie studies waren een placebo gecontroleerde parallelle RCT met 3 of meer armen, waarin verschillende doseringen met de placebo werden vergeleken. Drie studies waren cross-over placebo gecontroleerde RCT's met een *wash-out* periode tussen de twee behandelingen. Twee publicaties waren post-hoc analyses van eerdere RCT-studies en beschreven de effecten van een ivacaftorbehandeling voor verschillende FEV₁-uitgangswaarden.

In onderstaande tabellen (tabel 20.1 en 20.2) staan de studiekenmerken en uitkomstmaten per geïncludeerde studie samengevat. De follow-up duur liep uiteen van 3 weken tot en met 48 weken. In vier studies werden patiënten ≥ 18 jaar geïncludeerd, in vijf studies ≥ 12 jaar, in drie studies ≥ 6 jaar en in drie studies patiënten tussen de 6 en 11 jaar. Alle studies hadden een inclusiecriteria van een baseline pp FEV₁ van 40% of meer, behalve in de studie van Davies (2013b) waar een inclusiecriteria van pp FEV₁ van 90% of meer werd aangehouden.

De volledige in- en exclusiecriteria per studie staan in de evidencietabellen. Alle studies zijn gefinancierd en (deels) opgezet door farmaceutische bedrijven (Vertex).

De resultaten voor ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor zijn apart beschreven. De resultaten van Moss (2015) met genmutatie R117H zijn ook apart beschreven en niet gepooled met de overige genmutaties.

Tabel 20.1 Studie kenmerken van geïncludeerde studies over CFTR modulatoren

Auteur (jaartal)	CFTR modulator	Dosering	Leeftijd	Genmutatie	FEV1 pp baseline, mean (range/ $\pm$ sd)	Follow-up	N	Design
Accurso, 2010 (CR)	Iva	150 mg/12u 250mg/12u	>18 jr	G551D	69% (40-122)	4 wk	19	RCT 3 arms (part 2)
Edgeworth, 2017	Iva	150mg/12u	>18 jr	G551D	54% (23-110)	4 wk	20	Cross-over RCT
Ramsey, 2011 (CR)	Iva	150mg/12u	>12 jr	G551D	63% (32-98)	48 wk	167	RCT

Konstan, 2015	Iva	150mg/12u	>12 jr	G551D	Iva: 69% (±18) Pla: 68% (±19)	48 wk	209	RCT (post-hoc), gepoolde data van Ramsey 2011 en Davies 2013
Davies, 2013 (CR)	Iva	150 mg/ 12u	6-11 jr	G551D	84% (44-134)	24 wk	52	RCT
Davies, 2013b	Iva	150mg/12u	>6 jr	G551D	Iva: 102% (±12) Pla: 93% (±7)	4 wk	21	Cross-over RCT
De Boeck 2014	Iva	150mg/12u	>6 jr	non-G551D	78% (43-119)	8 wk	39	Cross-over RCT (part I)
Moss 2015	Iva	150mg/12u	>6 jr	R117H	Iva: 76% (±19) Pla: 70% (±19)	24 wk	69	RCT
Boyle 2014	Luma/iva	200mg/150mg/12u 200mg/250mg/12u 200mg/250mg/12u 400mg/250mg/12u 600mg/250mg/12u <i>homozygous</i> 400mg/12u/250mg/12u 600mg/250mg/12u – <i>heterozygous</i>	>18 jr	phe508d el		3 wk/8 wk	62+109+15	RCT 1 ^e cohort, 3 arms RCT 2/ 3 ^e cohort, 6 arms
Rowe 2017	Luma/iva	400mg/12u/250mg/12u	>18 jr	phe508d el		8 wk		RCT
Elborn 2016	Luma/iva	600mg/250mg/12u 400mg/12u/250 mg/12u	>12 jr	phe508d el		24 wk	1108	RCT (post-hoc), 3 arms. Gepoolde data van Boyle 2014 en Wainwright 2015
Wainwright 2015	Luma/iva	400mg/12u/250mg/12u 600mg/250 mg/12u	>12 jr	phe508d el		24 wk		RCT, 3 arms
Ratjen 2017	Luma/iva	200mg/250mg/12u	6-11 jr	phe508d el		24 wk		RCT

CR=Cochrane; Iva=Ivacaftor; Luma=Lumacaftor; RCT=Randomized Controlled Trial

Tabel 20.2 Gebruikte uitkomstmaten van geïncludeerde studies over CFTR modulatoren

	abs change FEV1% pr	rel change FEV1% pr	Number of PEx	CFQ-R	Voedings status	Zweet test	LCI	Overig uitkomstmaten (niet beschreven)
Accurso 2010 (CR)	x	x	X			x		NPD, FVC
Edgeworth 2017	X			X	X	X		Alfred wellness score, % FFM, minute ventilation, VO2/HR, exercise time,

							VO2t1/2, Borg scores, spirometry, % VO2max
Ramsey 2011 (CR)	X	X	X	X	X	X	
Konstan 2015	X			X	X	X	
Davies 2013 (CR)	X	X	X	X	X	X	
Davies 2013b	X			X		X	X Percentage of predicted FEF 25%–75% (pp)
De Boeck 2014	X		X	X	X		
Moss 2015	X	X	X	X	X	X	
Boyle 2014	X	X		X		X	
Rowe 2017	X	X		X	X	X	
Elborn 2016	X	X	X	X	X		
Wainwright 2015	X	X	X	X	X		liver function test elevations (ALT or AST and Total Bilirubin)
Ratjen 2017	X			X	X	X	X Acute change ppFEV1

CFQ-R= Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (respiratory domain); CR=Cochrane; FEV1% pr=Forced expiratory volume in 1 second, % predicted; LCI=Lung Clearance Index; PEx=Pulmonary Exacerbations.

'kleine' x= niet opgenomen in forest plot vanwege onvoldoende/ongeschikte data.

Voedingsstatus= verandering in gewicht, absolute of relatieve verandering in BMI, verandering in height-z-score, weight-z-score, BMI-z-score.

Resultaten

1. Verandering in FEV₁ (Forced Expiratory Volume in the 1st second)

1. FEV₁ % relatieve verandering vanaf baseline bij ivacaftor behandeling

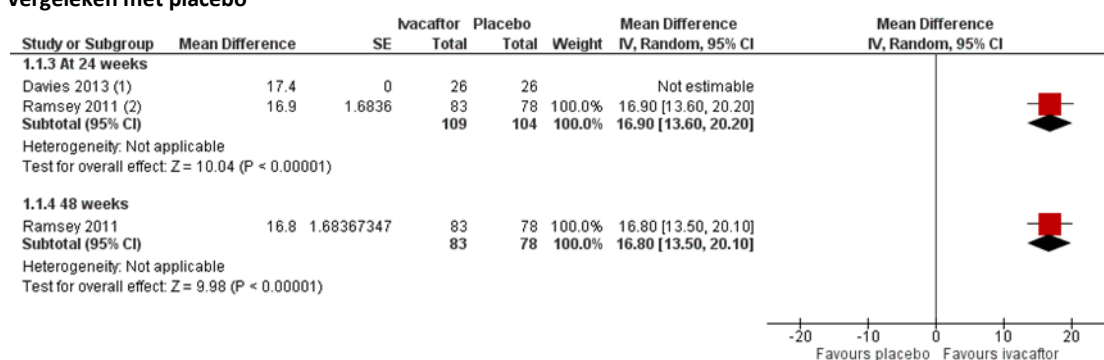
Vier studies rapporteerden over deze uitkomst voor ivacaftorbehandeling vergeleken met placebo. In figuur 20.3 zijn de resultaten gepresenteerd in een forestplot voor relatieve verandering vanaf baseline van FEV₁% voor verschillende follow-upduren.

Na vier weken was er een relatieve maar niet-significant verbetering gevonden in pp FEV₁ 8,7% (range 2,3 tot 31,3%) voor de 150 mg groep, 4,4% (range 0,0 tot 18,3) in de 250 mg groep en 7,3% (range 5,2 tot 8,2) in de placebogroep (Accurso, 2010). Accurso (2010) rapporteerde medianen (range) en kon daarom niet worden opgenomen in de forest plot.

Na 24 en 48 weken werd een statistisch significant gemiddeld verschil gezien in het voordeel van de ivacaftor 150 mg elke 12 uur behandeling van bijna 17% (Ramsey, 2011) vergeleken met placebo. Ook Davies (2013) vond een statistisch significant verschil in het voordeel van de ivacaftor behandeling: 17,4% (P < 0,0001) na 24 weken, maar presenteerde geen spreidingsmaten.

Moss (2015) onderzocht het effect van ivacaftor vergeleken met placebo in een groep met 69 patiënten met de R117H mutatie met een follow-up duur van 24 weken. Zij vonden een niet significant gemiddeld verschil van 5,0%, p=0,06. (Moss, 2015).

Figuur 20.3 Forest plot: FEV₁ % gemiddelde relatieve verandering vanaf baseline voor ivacaftor behandeling vergeleken met placebo



Footnotes

(1) Davies 2013: Data incomplete; 6-11 yr, G551D, ivacaftor: 150m every 12hr
(2) Ramsey 2011: >12 yr, G551D, ivacaftor 150mg every 12 hr

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁% relatieve verandering vanaf baseline (24 tot 48 weken, G551D en R117H) voor ivacaftor vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor het niet juist toepassen van een intention-to-treatanalyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusies

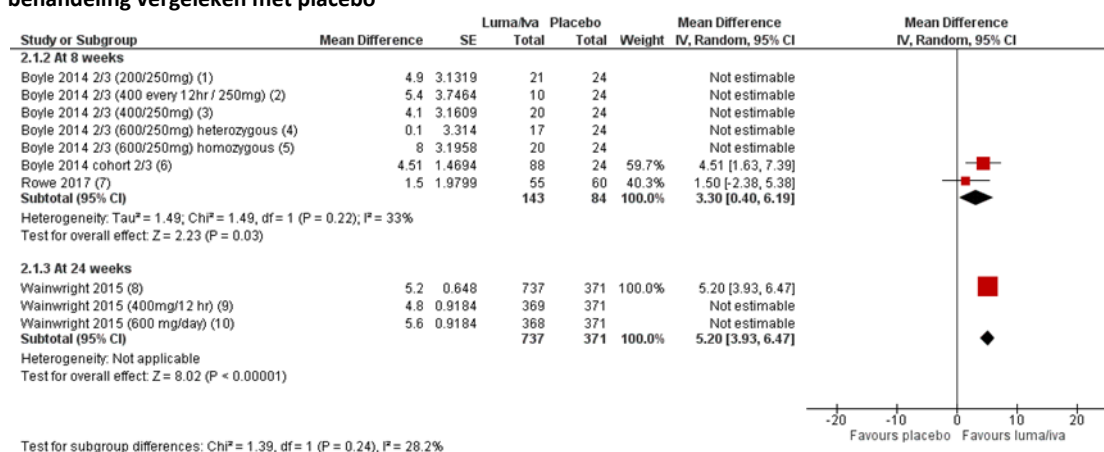
Redelijk GRADE	Een ivacaftorbehandeling geeft waarschijnlijk een relevante relatieve verbetering van FEV₁% vergeleken met placebo na 24 weken bij CF-patiënten met een G551D-genmutatie. <i>Bronnen: (Ramsey, 2011; Davies, 2013; Accurso, 2010)</i>
Redelijk GRADE	Een ivacaftorbehandeling geeft waarschijnlijk een kleine relatieve verbetering van FEV₁% voorspeld vergeleken met placebo na 24 weken bij patiënten met een R117H-genmutatie. <i>Bronnen: (Moss, 2015)</i>

1b. FEV₁ % relatieve verandering vanaf baseline bij lumacaftor/ivacaftorbehandeling

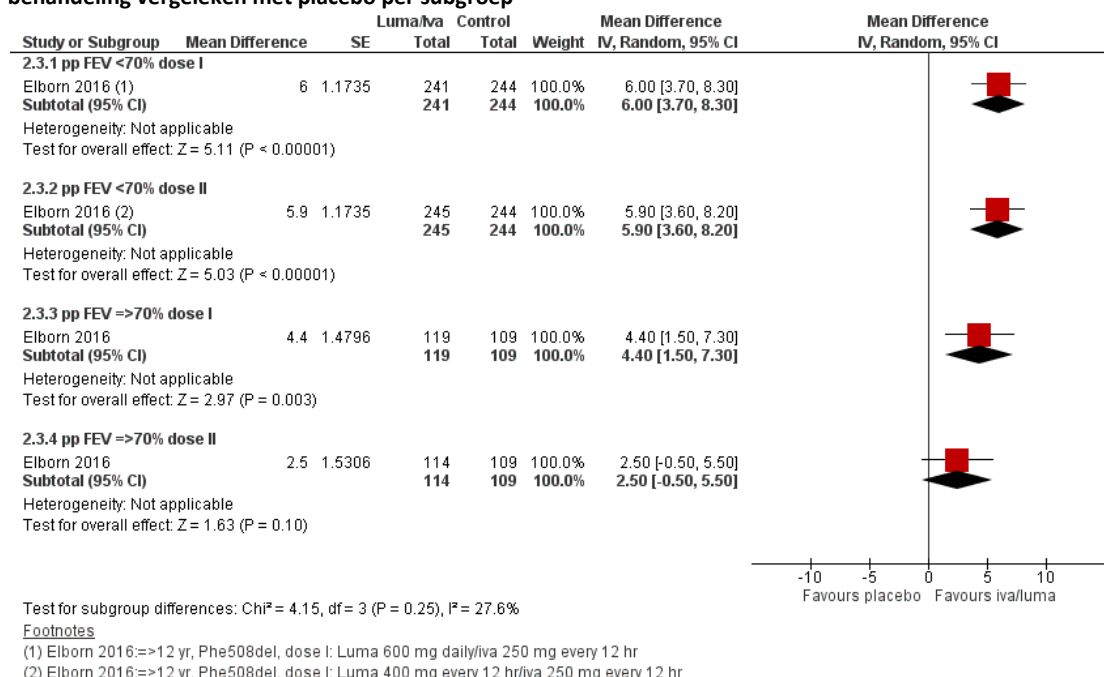
Drie studies rapporteerden over deze uitkomst voor de lumacaftor/ivacaftorbehandeling vergeleken met placebo. Elborn (2016) rapporteerde in nog één additionele publicatie de behandel-effecten van gepoolde data van twee eerder gepubliceerde RCT's (Boyle, 2014; Wainwright, 2015) voor subgroepen van verschillende pp FEV₁-uitgangswaarden. In figuur 20.4 staan de resultaten gepresenteerd in een forestplot voor relatieve verandering vanaf baseline van FEV₁ voor verschillende follow-upduren. Na 8 weken werd een statistisch significant gemiddeld verschil gezien in het voordeel van de lumacaftor/ivacaftor behandeling (Boyle, 2014; Rowe, 2017). Dit verschil was groter na 24 weken (Wainwright, 2015).

Elborn (2016) liet vergelijkbare resultaten zien in een posthoc-analyse met data van Boyle (2014) en Wainwright (2016) na 24 weken voor de subgroepen met een pp FEV < 70% en ≥ 70%, zoals gepresenteerd in figuur 20.5. Het verschil was niet meer statistisch significant voor de subgroup met ppFEV₁≥70% en de dosering lumacaftor 400 mg/12u.

Figuur 20.4 Forest plot: FEV₁ % gemiddelde relatieve verandering vanaf baseline voor lumacaftor/ivacaftor behandeling vergeleken met placebo



Figuur 20.5 Forest plot: FEV₁ % gemiddelde relatieve verandering vanaf baseline voor lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo per subgroep



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁% relatieve verandering vanaf baseline (3 tot 8 weken) voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten en overlap met de grens voor klinische besluitvorming (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁% relatieve verandering vanaf baseline (24 weken) voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is niet in niveau verlaagd. Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen

zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'hoog'.

Conclusies

Laag GRADE	Een lumacaftor/ivacaftor behandeling geeft mogelijk een kleine relatieve verbetering van FEV₁% na 8 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Boyle, 2014; Rowe, 2017)</i>
Hoog GRADE	Een lumacaftor/ivacaftor behandeling geeft een relevante relatieve verbetering van FEV₁% na 24 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Wainwright, 2015)</i>

1c. FEV₁ voorspeld absolute verandering vanaf baseline bij ivacaftor behandeling

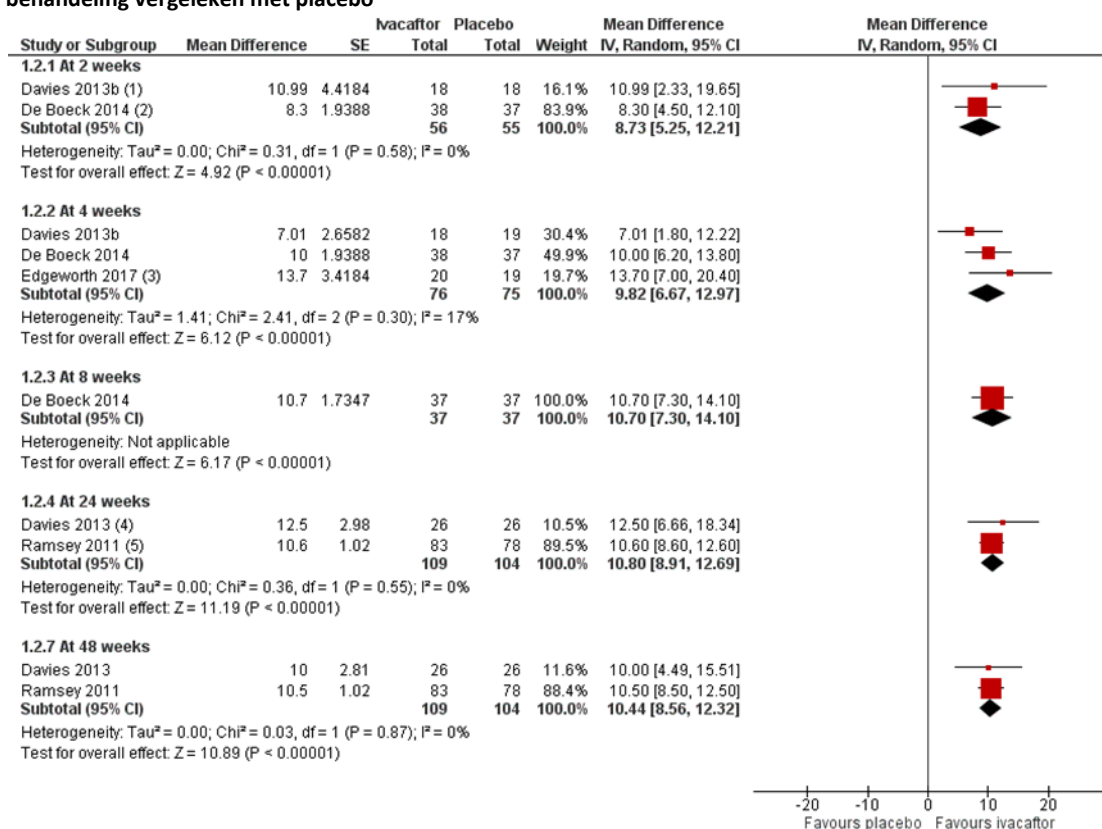
Zes studies rapporteerden over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Konstan (2015) rapporteerde in nog één additionele publicatie de behandel effecten van gepoolde data van twee eerder gepubliceerde RCT's (Ramsey, 2011; Davies, 2013) voor tertielen van respons van FEV₁ voorspeld. In figuur 20.6 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de absolute verandering vanaf baseline van FEV₁ voorspeld in percentage punten voor verschillende follow-up duren. Na 2, 4, 8, 24 en 48 weken werd een statistisch significant gemiddeld verschil gezien in patiënten met de G551D mutatie, in het voordeel van de ivacaftor 150 mg elke 12 uur behandeling. Het gemiddelde verschil varieerde van 10,0 tot 10,8 percentage punten. (Davies, 2013b; Edgeworth, 2017; De Boeck, 2014; Davies, 2013; Ramsey, 2011; Konstan, 2015).

In figuur 20.7 zijn de resultaten gepresenteerd van subgroep analyses. Davies (2013) onderzocht twee subgroepen, met een verschillend voorspelde FEV₁ als uitgangspunt op baseline. In de groep met een FEV₁ ≤ 90% was het gemiddeld verschil tussen de ivacaftor behandeling en placebo statistisch significant na 24 weken. Dit verschil in behandel effect was niet meer significant in de groep met een pp FEV₁ > 90% op baseline (Davies, 2013).

Konstan (2015) onderzocht het behandel effect na 48 weken in een post-hoc analyse met gepoolde data van de RCT's van Ramsey (2011) en Davies (2013). De response op voorspelde FEV₁ werd in tertielen verdeeld. De absolute verandering in FEV₁ voorspeld gaf voor alle tertielen van respons een statistisch significant behandel effect in het voordeel van de ivacaftor behandeling. Een *number needed to treat* voor een verhoging van ≥5 percentage punten voor pp FEV₁ werd berekend van 1,90 (Konstan, 2015).

Moss (2015) onderzocht het effect van ivacaftor vergeleken met placebo in een groep met 69 patiënten met de R117H mutatie met een follow-up duur van 24 weken. Zij vonden een niet significant gemiddeld verschil van 2,10 percentage punten voor voorspelde FEV₁, p=0,20 (Moss, 2011).

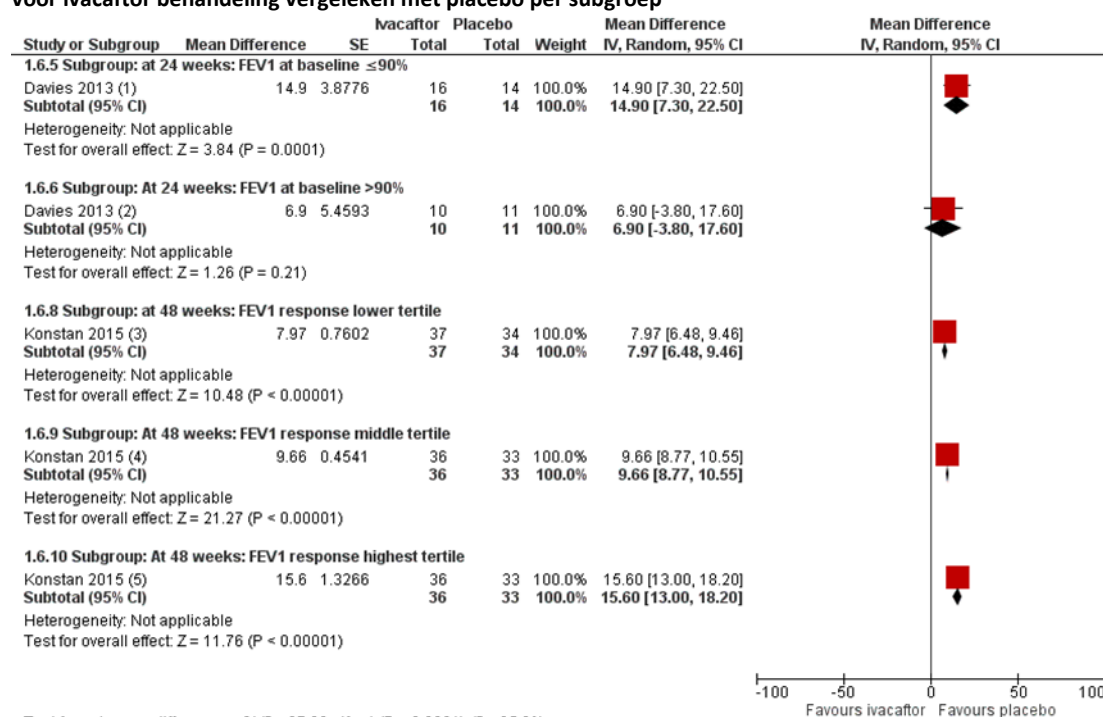
Figuur 20.6 Forest plot: FEV₁ gemiddelde absolute verandering in percentage punten vanaf baseline voor ivacaftor behandeling vergeleken met placebo



Footnotes

- (1) Davies 2013b: >6 yr, G551D, ivacaftor 150mg every 12hr, inclusion pp FEV₁% >90%
 (2) De Boeck 2014: >6 yr, all non-G551D, ivacaftor 150mg every 12 hr
 (3) Edgeworth 2017: >18 yr, G551D, ivacaftor 150mg every 12hr
 (4) Davies 2013: 6-11 yr, G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr
 (5) Ramsey 2011: >12 yr, G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hours

Figuur 20.7 Forest plot: FEV₁ gemiddelde absolute verandering in percentage punten vanaf baseline na 48 weken voor ivacaftor behandeling vergeleken met placebo per subgroup



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁ voorspeld absolute verandering vanaf baseline (2 tot 48 weken, G551D en R117H) voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusies

Redelijk GRADE	Een ivacaftor behandeling geeft waarschijnlijk een relevante absolute verbetering van FEV₁ voorspeld na 2 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een G551D genmutatie. <i>Bronnen: (Davies, 2013b; Edgeworth, 2017, Davies, 2013; Ramsey, 2011)</i>
Redelijk GRADE	Een ivacaftor behandeling geeft waarschijnlijk een kleine, mogelijk niet relevante, absolute verbetering van FEV₁ voorspeld vergeleken met placebo na 24 weken bij patiënten met een R117H genmutatie. <i>Bronnen: (Moss, 2015)</i>

4d. FEV₁ % voorspeld absolute verandering vanaf baseline bij lumacaftor/ ivacaftor behandeling

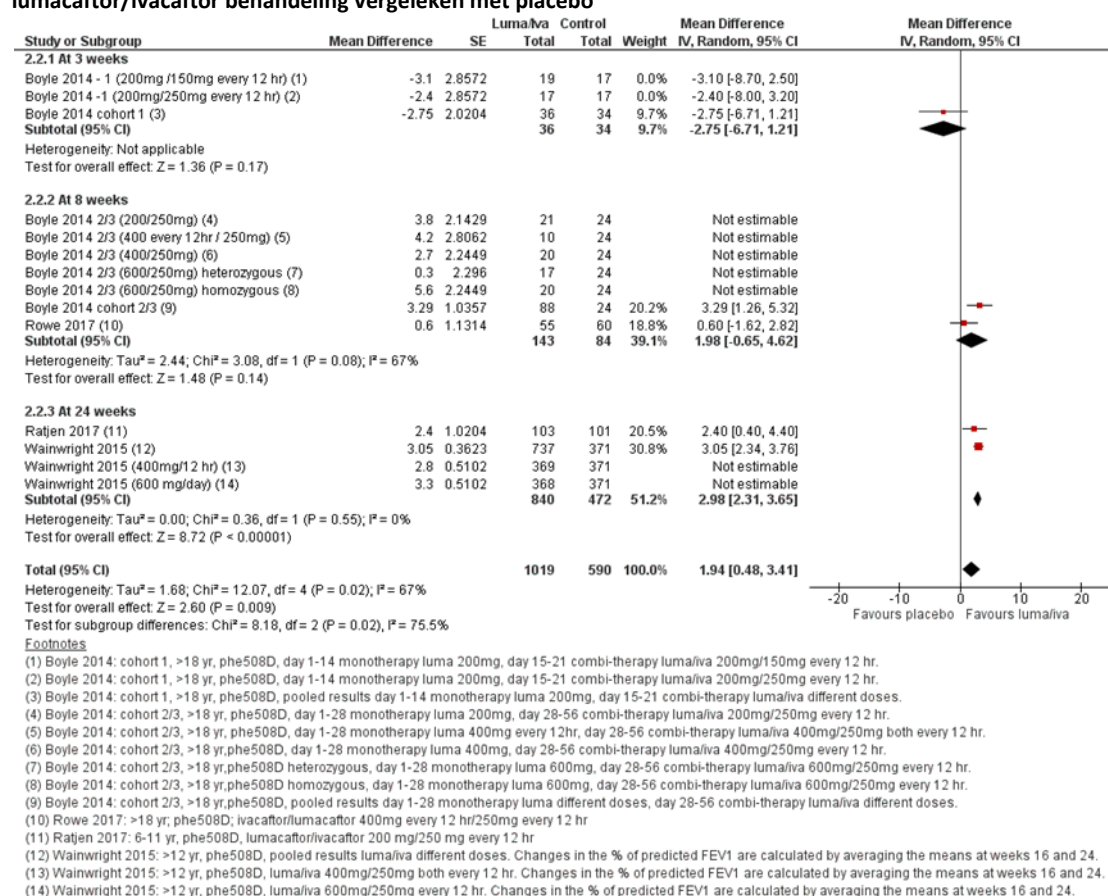
Vier studies rapporteerden over deze uitkomst voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Elborn (2016) rapporteerde in nog één additionele publicatie de behandel-effecten van gepoolde data van twee eerder gepubliceerde RCT's (Boyle, 2014; Wainwright, 2015) voor subgroepen van verschillende pp FEV₁ uitgangswaarden. In figuur 20.8

staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de absolute verandering vanaf baseline van FEV₁ voorspeld in percentage punten voor verschillende follow-up duren.

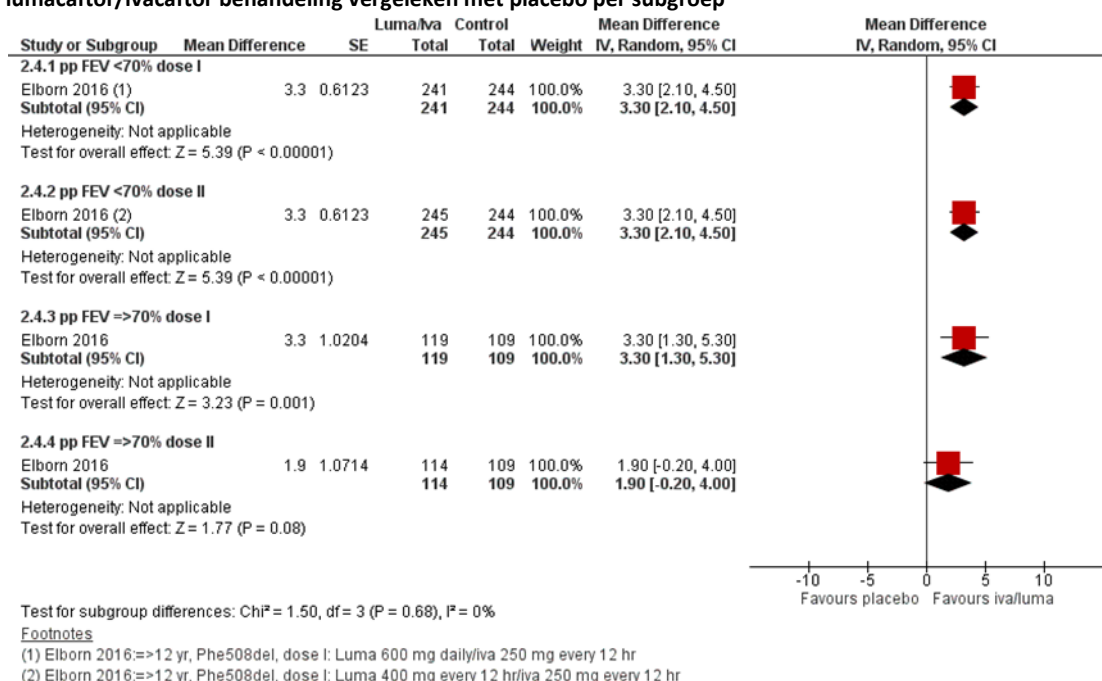
Na 8 weken werd een niet significant gemiddeld verschil gezien in het voordeel van de lumacaftor/ ivacaftor behandeling van 1,98 (95% BI -0,65 tot 4,62) percentage punten (Boyle, 2014; Rowe, 2017). Dit verschil was wel significant na 24 weken, 2,98% (95% BI 2,31 tot 3,65) (Wainwright, 2015; Ratjen, 2017).

Elborn (2016) liet vergelijkbare resultaten zien in een posthoc-analyse met data van Boyle (2014) en Wainwright (2016) na 24 weken voor de subgroepen met een pp FEV₁ < 70% en ≥ 70%, zoals gepresenteerd in figuur 20.9. Het verschil was niet meer statistisch significant voor de subgroup met ppFEV₁ ≥ 70% en de dosering lumacaftor 400 mg/12u (Elborn, 2016).

Figuur 20.8 Forest plot: FEV₁ gemiddelde absolute verandering in percentage punten vanaf baseline voor lumacaftor/ivacaftor behandeling vergeleken met placebo



Figuur 20.9 Forest plot: FEV₁ gemiddelde absolute verandering in percentage punten vanaf baseline voor lumacaftor/ivacaftor behandeling vergeleken met placebo per subgroep



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁ voorspeld absolute verandering vanaf baseline (3 tot 8 weken) voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE ‘redelijk’.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁ voorspeld absolute verandering vanaf baseline (24 weken) voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is niet in niveau verlaagd. Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE ‘hoog’.

Conclusies

Redelijk GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling geeft waarschijnlijk een kleine absolute verbetering van FEV₁ voorspeld vanaf 8 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een F508del mutatie. <i>Bronnen: (Boyle, 2014; Rowe, 2017)</i>
Hoog GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling geeft een relevante absolute verbetering van FEV₁ voorspeld na 24 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een F508del mutatie. <i>Bronnen: (Wainright, 2015)</i>

2. Veranderingen van afwijkingen op een CT-scan

Voor deze uitkomstmaat hebben we geen artikelen gevonden. CT-scan veranderingen is in de studies niet als effectmaat gebruikt.

3. Aantal pulmonale exacerbaties

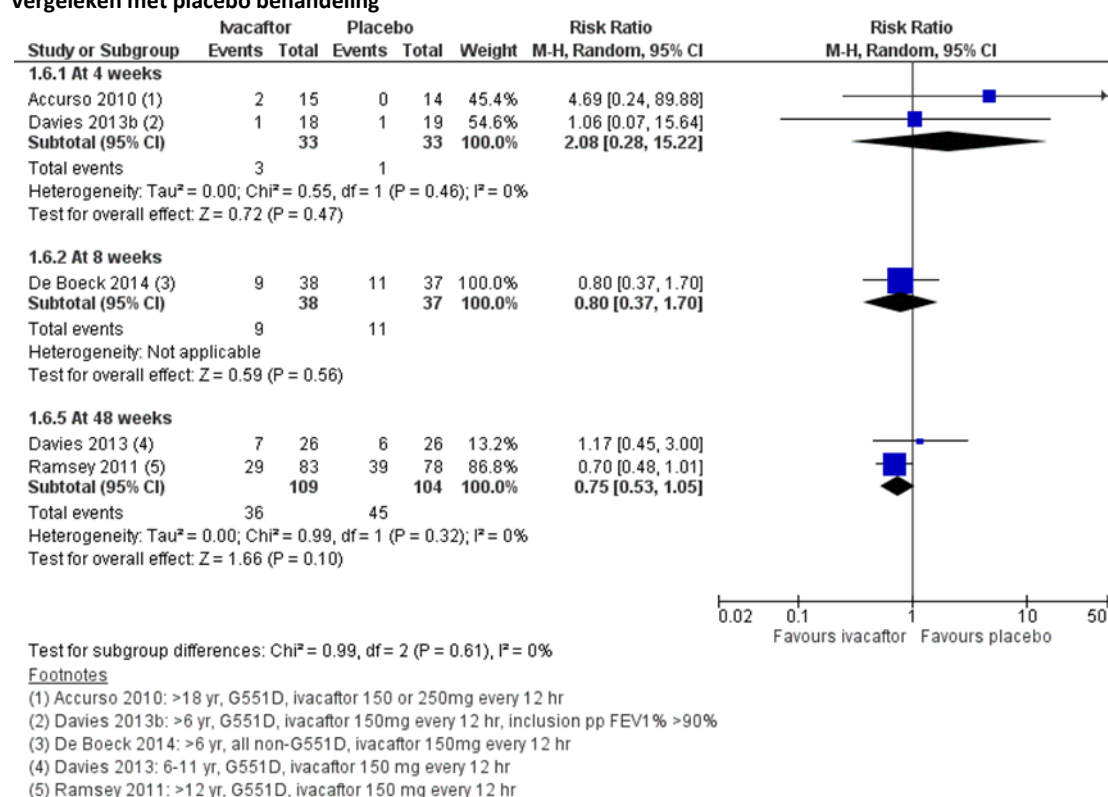
3a. Aantal pulmonale exacerbaties bij ivacaftor behandeling

Vijf studies rapporteerden over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. In figuur 20.10 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor het aantal pulmonale exacerbaties voor verschillende follow-up duren.

Er zijn voor alle follow-up duren 4, 8 en 48 weken geen significante verschillen te zien in het relatief risico op het aantal pulmonale exacerbaties bij een ivacaftor behandeling vergeleken met een placebo.

Moss (2015) onderzocht het effect van ivacaftor vergeleken met placebo in een groep met 69 patiënten met de R117H mutatie met een follow-up duur van 24 weken. Zij vonden ook geen significant verschil in het relatieve risico voor aantal pulmonale exacerbaties (Moss 2015).

Figuur 20.10 Forest plot: Het aantal participanten die een episode van een pulmonale exacerbatie had bij ivacaftor vergeleken met placebo behandeling



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal pulmonale exacerbaties (4 tot 48 weken) voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusie

Redelijk GRADE	Een ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk niet in minder pulmonale exacerbatie episodes na 4 tot 48 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een G551D, phe508D, R117H of non-G551D gating mutaties.
---------------------------	---

Bronnen: (Accurso, 2010; Davies, 2013b; De Boeck, 2014; Davies, 2013; Ramsey, 2011; Moss 2015)

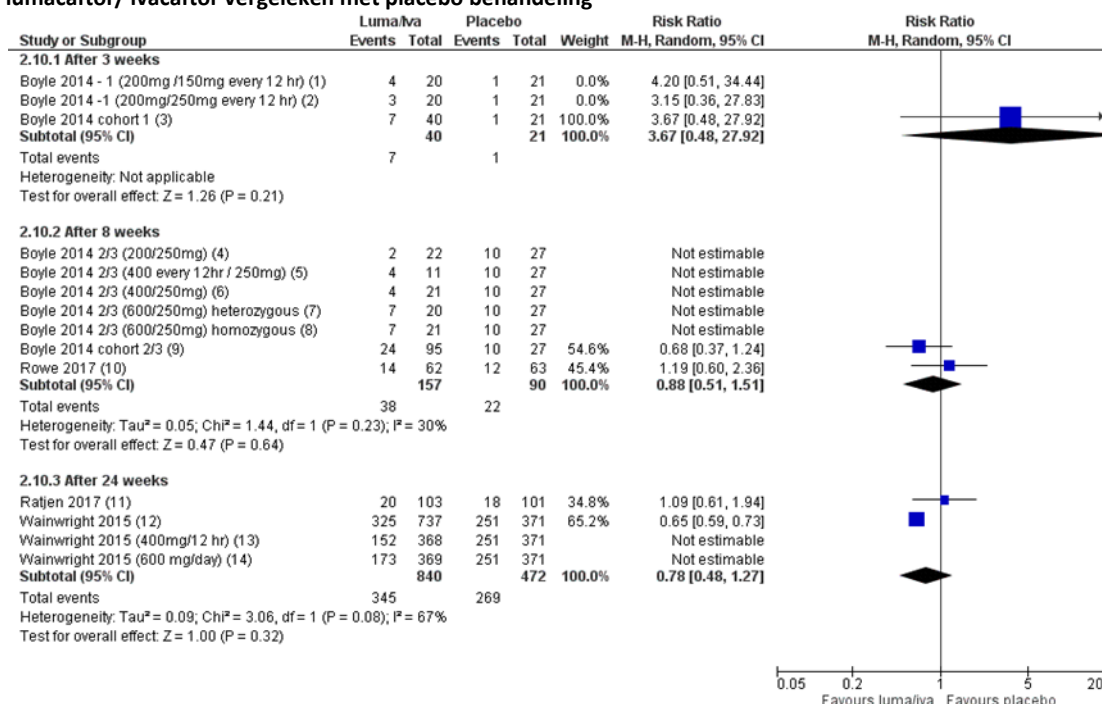
3b. Aantal pulmonale exacerbaties bij lumacaftor/ ivacaftor behandeling

Vier studies rapporteerden over deze uitkomst voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Elborn (2016) rapporteerde in nog één additionele publicatie de resultaten van gepoolde data van twee eerder gepubliceerde RCT's (Boyle, 2014; Wainwright, 2015) voor subgroepen van verschillende pp FEV₁ uitgangswaarden. In figuur 20.11 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor het aantal pulmonale exacerbaties voor verschillende follow-up duren.

Na 3, 8 en 24 weken zijn er geen significante verschillen te zien in het relatief risico op het aantal pulmonale exacerbaties bij een lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met een placebo.

Elborn (2016) presenteerde resultaten in een posthoc-analyse met data van Boyle (2014) en Wainwright (2016) na 24 weken voor de subgroepen met een pp FEV₁ < 70% en ≥ 70%. Hier werden wel statistisch significante verschillen gezien tussen een lumacaftor/ ivacaftor behandeling en placebo met minder pulmonale exacerbaties in de lumacaftor/ivacaftor behandelgroep voor zowel de laagste en hoogste dosering met een risk ratio van respectievelijk 0,74 (95% BI 0,57 tot 0,95) en 0,65 (95% BI 0,50 tot 0,84) voor pp FEV₁ < 70% en een risk ratio van respectievelijk 0,55 (95% BI 0,35 tot 0,85) en 0,51 (95% BI 0,32 tot 0,80) voor ppFEV₁ ≥ 70%. Het aantal events per groep werd niet gepresenteerd (Elborn, 2016).

Figuur 20.11 Forest plot: Het aantal participanten die een episode van een pulmonale exacerbatie had bij lumacaftor/ ivacaftor vergeleken met placebo behandeling



Footnotes

- (1) Boyle 2014: cohort 1, >18 yr, phe508D, day 1-14 monotherapy luma 200mg, day 15-21 combi-therapy luma/iva 200mg/150mg every 12 hr.
- (2) Boyle 2014: cohort 1, >18 yr, phe508D, day 1-14 monotherapy luma 200mg, day 15-21 combi-therapy luma/iva 200mg/250mg every 12 hr.
- (3) Boyle 2014: cohort 1, >18 yr, phe508D, pooled results day 1-14 monotherapy luma 200mg, day 15-21 combi-therapy luma/iva different doses.
- (4) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, day 1-28 monotherapy luma 200mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 200mg/250mg every 12 hr.
- (5) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, day 1-28 monotherapy luma 400mg every 12hr, day 28-56 combi-therapy luma/iva 400mg/250mg both every 12 hr.
- (6) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, day 1-28 monotherapy luma 400mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 400mg/250mg every 12 hr.
- (7) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D heterozygous, day 1-28 monotherapy luma 600mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 600mg/250mg every 12 hr.
- (8) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D homozygous, day 1-28 monotherapy luma 600mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 600mg/250mg every 12 hr.
- (9) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, pooled results day 1-28 monotherapy luma different doses, day 28-56 combi-therapy luma/iva different doses.
- (10) Rowe 2017: >18 yr, phe508D; ivacaftor/lumacaftor 400mg every 12 hr/250 mg every 12 hr
- (11) Ratjen 2017: 6-11 yr, phe508D, lumacaftor/ivacaftor 200 mg/250 mg every 12 hr
- (12) Wainwright 2015: >12 yr, phe508D, luma/iva different doses. Changes in the pp FEV₁ are calculated by averaging the means at weeks 16 and 24.
- (13) Wainwright 2015: >12 yr, phe508D, luma/iva 400mg/250mg both every 12 hr. Changes in the pp FEV₁ are calculated by averaging the means at weeks 16 and 24.
- (14) Wainwright 2015: >12 yr, phe508D, luma/iva 600mg/250mg every 12 hr. Changes in the pp FEV₁ are calculated by averaging the means at weeks 16 and 24

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal pulmonale exacerbaties (3, 8 en 24 weken) voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie) en heterogeniteit van de resultaten. Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Conclusie

Laag GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling resulteert mogelijk niet in minder pulmonale exacerbatie episodes na 3, 8 en 24 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Boyle, 2014; Rowe, 2017; Ratjen, 2017; Wainwright, 2017)</i>
-----------------------	--

4. Voedingsstatus

4a. Verandering in BMI en BMI-z-score bij ivacaftor behandeling

Drie studies rapporteerden over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Vanwege de verschillen in genmutaties en presentatie van uitkomstmaat was de data niet geschikt om te poolen en is geen forest plot gepresenteerd.

Edgeworth (2017) liet in een cross-over trial een statistisch significant verschil zien in gemiddelde percentage verandering in BMI van 1.2% (0,1 tot 2,3), $p=0,039$, na vier weken. (Edgeworth, 2017).

Na 8 weken liet De Boeck (2014) een statistisch significante verandering zien in gemiddeld BMI (kg/m^2) verschil in het voordeel van de ivacaftor-groep vergeleken met de placebogroep van $0,68 \text{ kg/m}^2$ (95% BI 0,34 tot 1,02). De Boeck (2014) liet een zelfde significante verandering zien voor het gemiddelde absolute verschil in verandering vanaf baseline voor BMI-for-age-z-score na 8 weken van 0,28 punten (95% BI 0,12 tot 0,45), $p=0,001$ (De Boeck, 2014).

Moss (2015) onderzocht het effect van ivacaftor vergeleken met placebo in een groep met 69 patiënten met de R117H mutatie met een follow-up duur van 24 weken. Zij vonden een niet significant gemiddeld verschil van 0,26 BMI (kg/m^2), $p=0.78$ (Moss, 2015).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verandering in BMI voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusies

Redelijk GRADE	Een ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een kleine relevante verbetering van BMI na 4 en 8 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een G551D of non-G551D genmutaties. <i>Bronnen: (De Boeck, 2014; Edgeworth, 2017)</i>
---------------------------	--

Redlijk GRADE	Een ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een kleine, mogelijk niet relevante verbetering van BMI na 24 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een R117H genmutatie. <i>Bronnen: (Moss, 2015)</i>
--------------------------	--

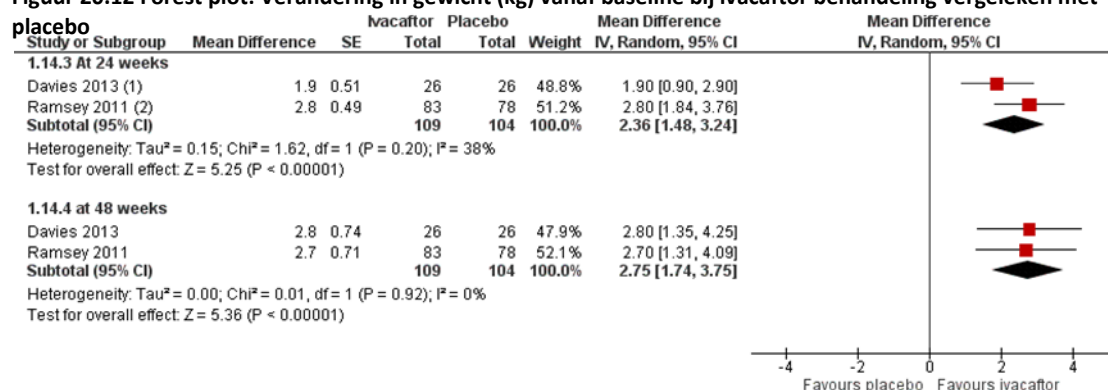
4b. Verandering in gewicht bij ivacaftor behandeling

Twee studies rapporteerden over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Nog één additionele studie rapporteerde behandel-effecten voor tertielen van respons van FEV₁% voorspeld (Konstan, 2015). In figuur 20.12 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de gemiddelde verschillen in veranderingen in gewicht (in kg) voor verschillende follow-up duren.

Na 24 en 48 weken werd een significant gemiddeld verschil gezien van 2,4 kg (95% BI 1,5 tot 3,2) en 2,8 kg (95% BI 1,7 tot 3,8) respectievelijk in het voordeel van de ivacaftor behandeling (Ramsey, 2011; Davies, 2013).

Konstan (2015) onderzocht het behandel-effect na 48 weken in een post-hoc analyse met gepoolde data van de RCT's van Ramsey (2011) en Davies (2013) zoals gepresenteerd in figuur 20.13. De response op voorspelde FEV₁% werd in tertielen verdeeld. De absolute verandering in gewicht gaf voor het laagste en hoogste tertiel een significant behandel-effect in het voordeel van de ivacaftor behandeling. Een *number needed to treat* voor een verhoging van het lichaamsgewicht van $\geq 5\%$ werd berekend van 5,75.

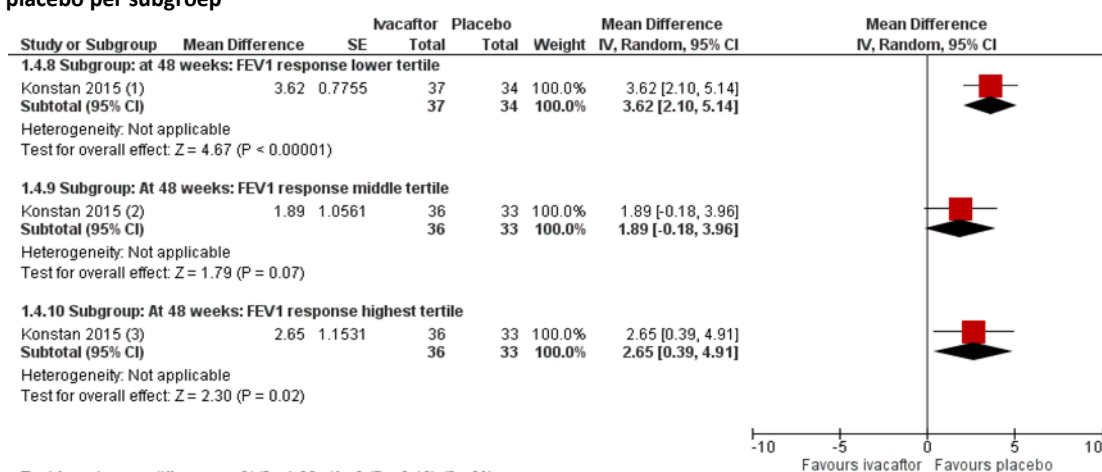
Figuur 20.12 Forest plot: Verandering in gewicht (kg) vanaf baseline bij ivacaftor behandeling vergeleken met placebo



Footnotes

- (1) Davies 2013: 6-11 yr, G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr
(2) Ramsey 2011: >12 yr, G551D, ivacaftor 150mg every 12 hr

Figuur 20.13 Forest plot: Verandering in gewicht (kg) vanaf baseline bij ivacaftor behandeling vergeleken met placebo per subgroup



Footnotes

(1) Konstan 2015 (pooled data: ≥ 12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 ≤ -2.65 and Iva: n=37, FEV1 ≤ -5.56

(2) Konstan 2015 (pooled data: ≥ 12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 > -2.65 and ≤ 1.74 ; Iva: FEV1 > -5.56 and ≤ 13.59

(3) Konstan 2015 (pooled data: ≥ 12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 $P > 1.74$ Iva FEV1 > 13.59

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verandering in gewicht (G551D) voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusie

Redelijk GRADE	Een ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een relevante relatieve verbetering in gewicht vergeleken met placebo na 24 weken bij CF patiënten met een G551D genmutatie. <i>Bronnen: (Ramsey, 2011; Davies, 2013)</i>
-----------------------	--

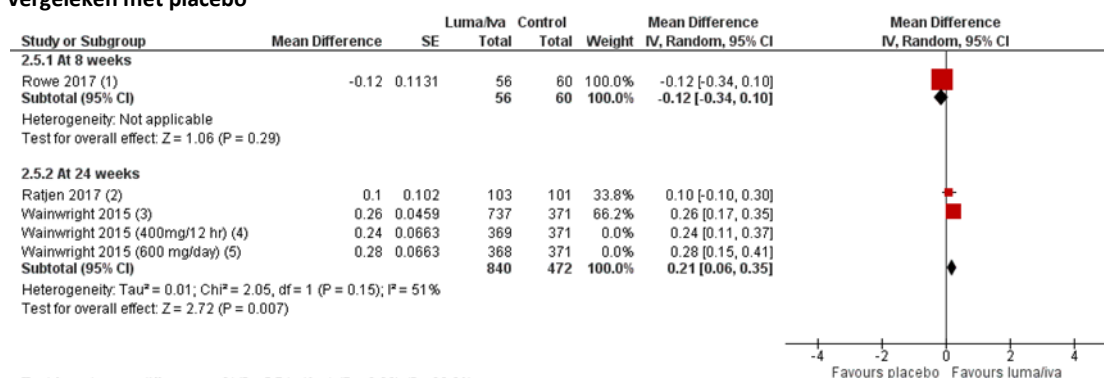
4c. Verandering in BMI (kg/m²) voor lumacaftor/ ivacaftor behandeling

Drie studies rapporteerden over deze uitkomst voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Elborn (2016) rapporteerde in nog één additionele publicatie de behandel-effecten van gepoolde data van twee eerder gepubliceerde RCT's (Boyle, 2014; Wainwright, 2015) voor subgroepen van verschillende pp FEV₁ uitgangswaarden. In figuur 20.14 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de gemiddelde verschillen in veranderingen in BMI (kg/m²) voor verschillende follow-up duren.

Na 8 weken werd er geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide behandelgroepen (Rowe, 2017). Na 24 weken werd er een klein statistisch significant verschil gevonden in het voordeel van de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo: 0,21 (95% BI 0,06 tot 0,35) (Ratjen, 2017; Wainwright, 2015).

Elborn (2016) liet vergelijkbare resultaten zien in een posthoc-analyse met data van Boyle (2014) en Wainwright (2016) na 24 weken voor beide subgroepen met een pp FEV₁ < 70% en $\geq 70\%$, zoals gepresenteerd in figuur 20.15.

Figuur 20.14 Forest plot: Verandering in BMI (kg/m²) vanaf baseline bij lumacaftor/ivacaftor behandeling vergeleken met placebo



Test for subgroup differences: Chi² = 5.74, df = 1 (P = 0.02), I² = 82.6%

Footnotes

(1) Rowe 2017: >18 yr, phe508D, ivacaftor/lumacaftor 400mg every 12 hr/250mg every 12 hr

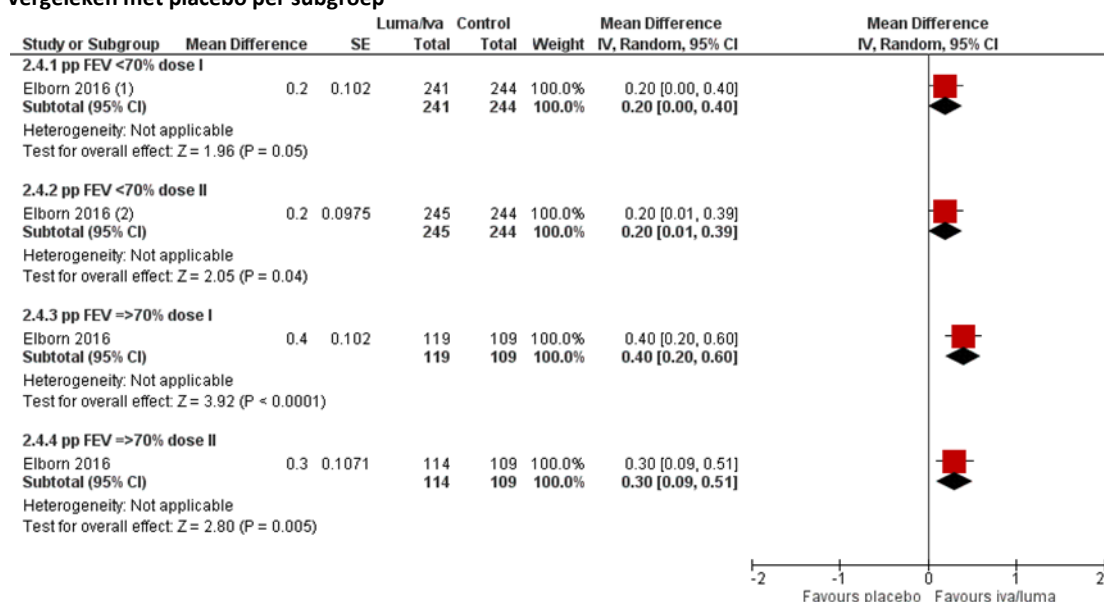
(2) Ratjen 2017: 6-11 yr, phe508D, lumacaftor/ivacaftor 200 mg/250 mg every 12 hr

(3) Wainwright 2015: >12 yr, phe508D, pooled results luma/iva different doses. Changes in the pp FEV1 are calculated by averaging the means at weeks 16 and 24.

(4) Wainwright 2015: >12 yr, phe508D, luma/iva 400mg/250mg both every 12 hr. Changes in the pp FEV1 are calculated by averaging the means at weeks 16 and 24.

(5) Wainwright 2015: >12 yr, phe508D, luma/iva 600mg/250mg every 12 hr. Changes in the pp FEV1 are calculated by averaging the means at weeks 16 and 24.

Figuur 20.15. Forest plot: Verandering in BMI (kg/m²) vanaf baseline bij lumacaftor/ivacaftor behandeling vergeleken met placebo per subgroep



Test for subgroup differences: Chi² = 2.69, df = 3 (P = 0.44), I² = 0%

Footnotes

(1) Elborn 2016: >12 yr, Phe508del, dose I: Luma 600 mg daily/iva 250 mg every 12 hr

(2) Elborn 2016: >12 yr, Phe508del, dose I: Luma 400 mg every 12 hr/iva 250 mg every 12 hr

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat BMI (na 8 weken) voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat BMI (na 24 weken) voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd vanwege de overlap met de grens voor klinische besluitvorming (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusies

Redelijk GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk niet in verbetering van de BMI na 8 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Rowe, 2017)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een kleine verbetering van de BMI na 24 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Ratjen, 2017; Wainwright, 2017)</i>
-----------------------	--

4d. Verandering in gewicht (kg) voor lumacaftor/ ivacaftor behandeling

Eén studie rapporteerde over deze uitkomst voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Na 8 weken werd er geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide behandelgroepen: -0,12 (95% BI -0,34 tot 0,10) (Rowe, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verandering in gewicht (na 8 weken) voor de ivacaftor/ lumacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusie

Redelijk GRADE	Een ivacaftor/ lumacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk niet in verbetering in gewicht na 8 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Rowe, 2017)</i>
-----------------------	---

5. Kwaliteit van leven

5a. CFQ-R Respiratoir domein bij ivacaftor behandeling

Zeven studies rapporteerden over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Nog één additionele studie rapporteerde behandel-effecten voor tertielen van respons van FEV₁% voorspeld (Konstan, 2015). In figuur 20.16 en 20.17 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de gemiddelde verschillen in veranderingen in gewicht (in kg) voor verschillende follow-up duren voor respectievelijk de CFQ-R respiratoir domein gepoolde data (kind/ouder + adolescent/volwassene versie) en de CFQ-R respiratoir domein aparte data voor kind en ouder versie.

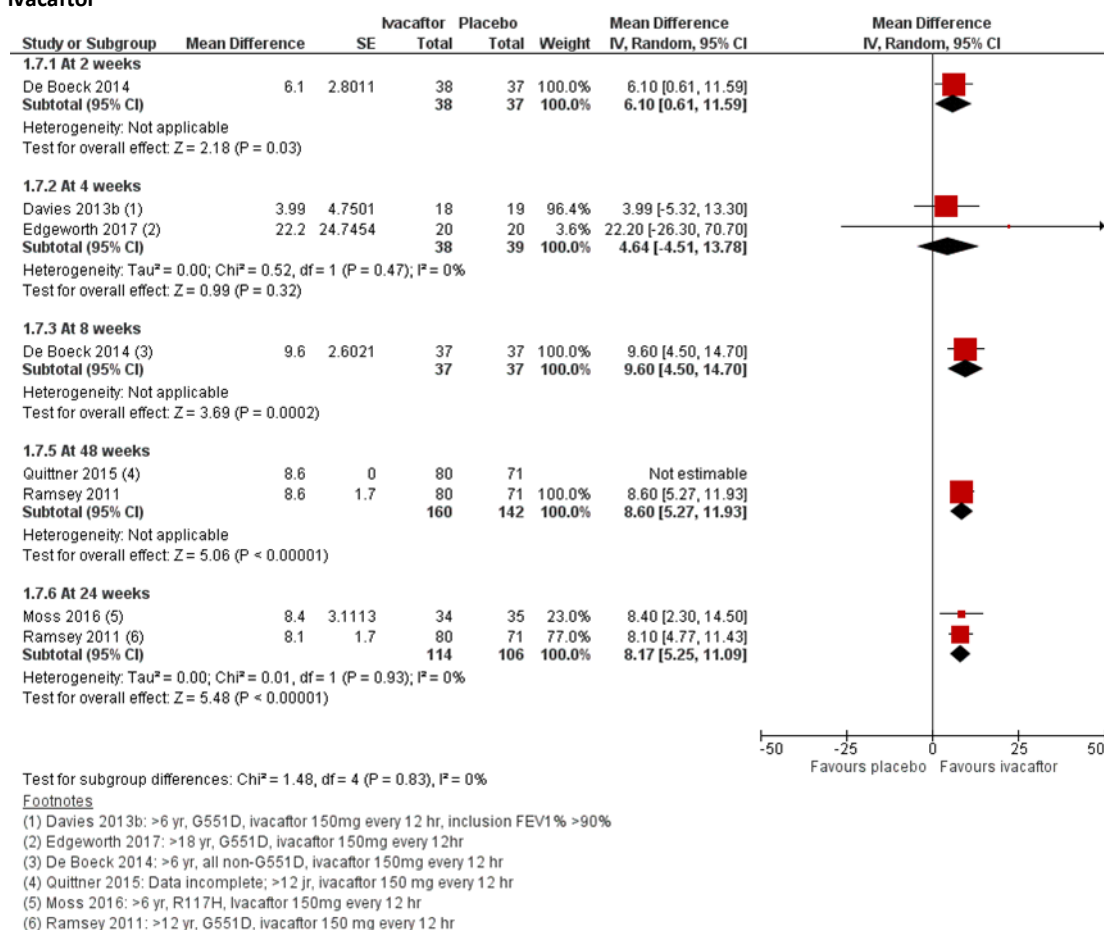
Vanaf 2 weken zijn er statistisch significante verbeteringen in de CFQ-R score gerapporteerd in het voordeel van de ivacaftor behandeling, gemiddelde verschillen tussen de 5.9 en 9.6 zijn gerapporteerd (Davies, 2013b; De Boeck, 2014; Quittner, 2015; Ramsey, 2011; Davies, 2013). De resultaten van Davies (2013) waren niet alle statistisch significant. Vier punten verschil op de CFQ-R schaal is gedefinieerd als een minimaal klinisch belangrijk verschil.

Accurso (2010) rapporteerde medianen (range) en vond na 2 en 4 weken een niet significante verbetering in CFQ-R (Accurso, 2010).

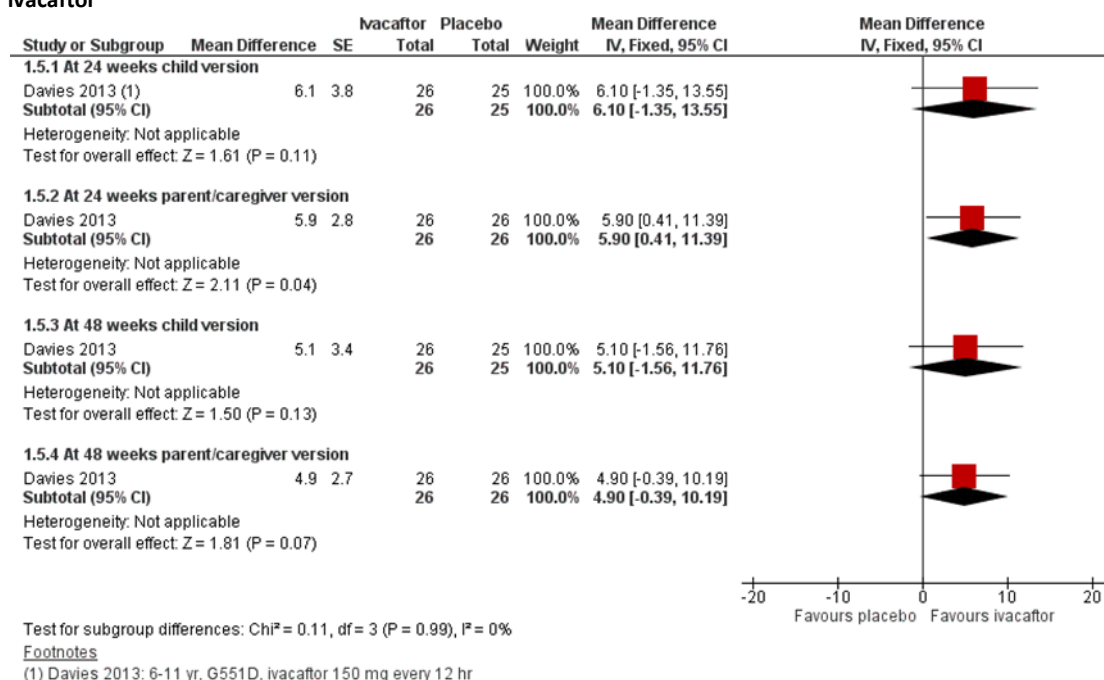
Konstan (2015) onderzocht het behandel-effect na 48 weken in een post-hoc analyse met gepoolde data van de RCT's van Ramsey (2011) en Davies (2013) zoals gepresenteerd in figuur

20.18. De response op pp FEV₁% werd in tertielen verdeeld. De verandering in CFQ-R gaf voor het middelste en hoogste tertiel een significant effect in het voordeel van de ivacaftor behandeling.

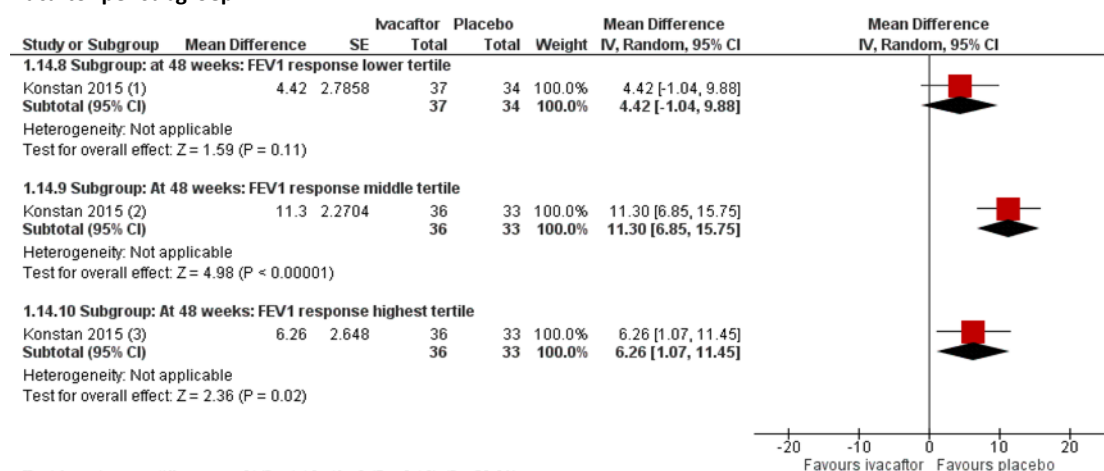
Figuur 20.16 CFQ-R Respiratory Domain pooled data (child/parent/adolescent/adult version) change from baseline ivacaftor



Figuur 20.17 CFQ-R Respiratory Domain separate data (child and parent/caregiver version) change from baseline ivacaftor



Figuur 20.18 CFQ-R Respiratory Domain pooled data (child/parent/adolescent/adult version) change from baseline ivacaftor per subgroup



Test for subgroup differences: Chi² = 4.19, df = 2 (P = 0.12), I² = 52.2%

Footnotes

(1) Konstan 2015 (pooled data: ≥12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 ≤-2.65 and Iva:n=37, FEV1 ≤-5.56

(2) Konstan 2015 (pooled data: ≥12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 >-2.65 and ≤1.74; Iva: FEV1 >-5.56 and ≤13.59

(3) Konstan 2015 (pooled data: ≥12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 >1.74 Iva FEV1 >13.59

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat CFQ-R (na 2 weken, G551D en non-G551D) voor de ivacaftor/ lumacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusie

Redelijk GRADE	Een ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een relevante verbetering in CFQ-R vergeleken met placebo vanaf 2 weken bij CF patiënten met een G551D of non-G551D genmutaties. <i>Bronnen: (Accurso, 2010; Davies, 2013b; De Boeck, 2014; Quittner, 2015; Ramsey, 2011; Davies, 2013)</i>
-----------------------	--

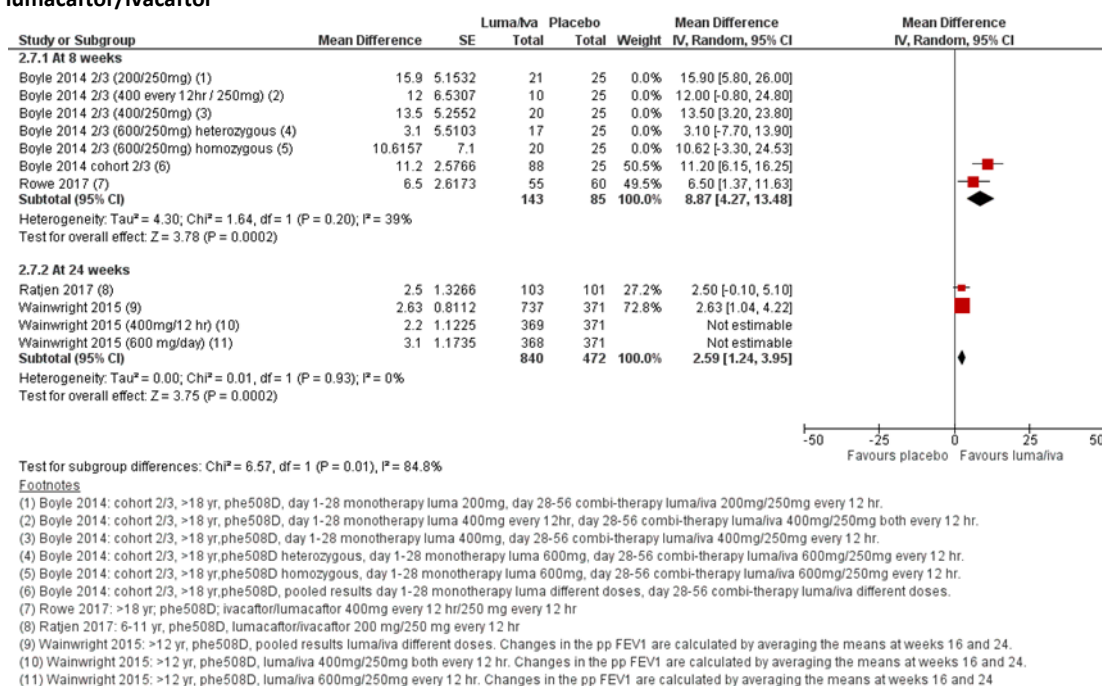
5b. CFQ-R Respiratoir domein bij lumacaftor/ ivacaftor behandeling

Vier studies rapporteerden over deze uitkomst voor de lumacaftor/ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Elborn (2016) rapporteerde in nog één additionele publicatie de behandel-effecten van gepoolde data van twee eerder gepubliceerde RCT's (Boyle, 2014; Wainwright, 2015) voor subgroepen van verschillende pp FEV₁ uitgangswaarden. In figuur 20.19 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de gemiddelde verschillen in CFQ-R (gepoolde data) voor verschillende follow-up dueren.

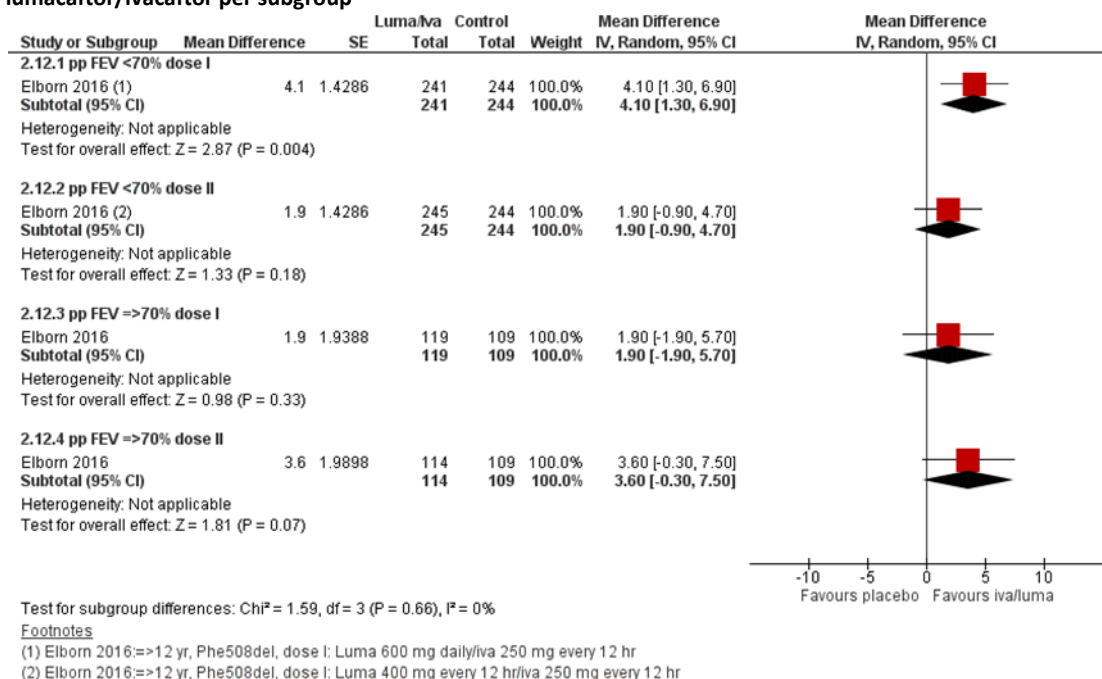
Na 8 en 24 weken zijn er statistisch significante verbeteringen in de CFQ-R score gerapporteerd in het voordeel van de ivacaftor behandeling, van respectievelijk 8.9 en 2.6 punten (Boyle, 2014; Rowe, 2017; Ratjen, 2017; Wainwright, 2015). Vier punten verschil op de CFQ-R schaal is gedefinieerd als een minimaal klinisch belangrijk verschil.

In de post-hoc analyse van Elborn (2016) data van Boyle (2014) en Wainwright (2016) was de verbetering in CFQ-R minder duidelijk na 24 weken voor beide subgroepen met een pp FEV₁ < 70% en ≥ 70%, zoals gepresenteerd in figuur 20.20.

Figuur 20.19 CFQ-R Respiratory Domain pooled data (child/parent/adolescent/adult version) change from baseline lumacaftor/ivacaftor



Figuur 20.20 CFQ-R Respiratory Domain pooled data (child/parent/adolescent/adult version) change from baseline lumacaftor/ivacaftor per subgroup



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat CFQ-R (na 8 weken) voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat CFQ-R (na 24 weken) voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is niet verlaagd in niveau. Er is niet afgetrokken voor niet

juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'hoog'.

Conclusies

Redelijk GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een verbetering in de CFQ-R score (respiratoir domein) na 8 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Boyle, 2014; Rowe, 2017)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling resulteert in een kleine, mogelijk niet relevante, verbetering in de CFQ-R score (respiratoir domein) na 24 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Ratjen, 2017; Wainwright, 2017)</i>
-----------------------	---

6. Zweettest

6a. Zweettest chloride concentraties bij lumacaftor behandeling

Acht studies rapporteerden over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. In figuur 20.21 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de gemiddelde verschillen in concentraties van zweet chloride (mmol/L) voor verschillende follow-up duren. Nog één additionele studie rapporteerde behandel-effecten voor tertielen van respons van FEV₁% voorspeld (Konstan, 2015).

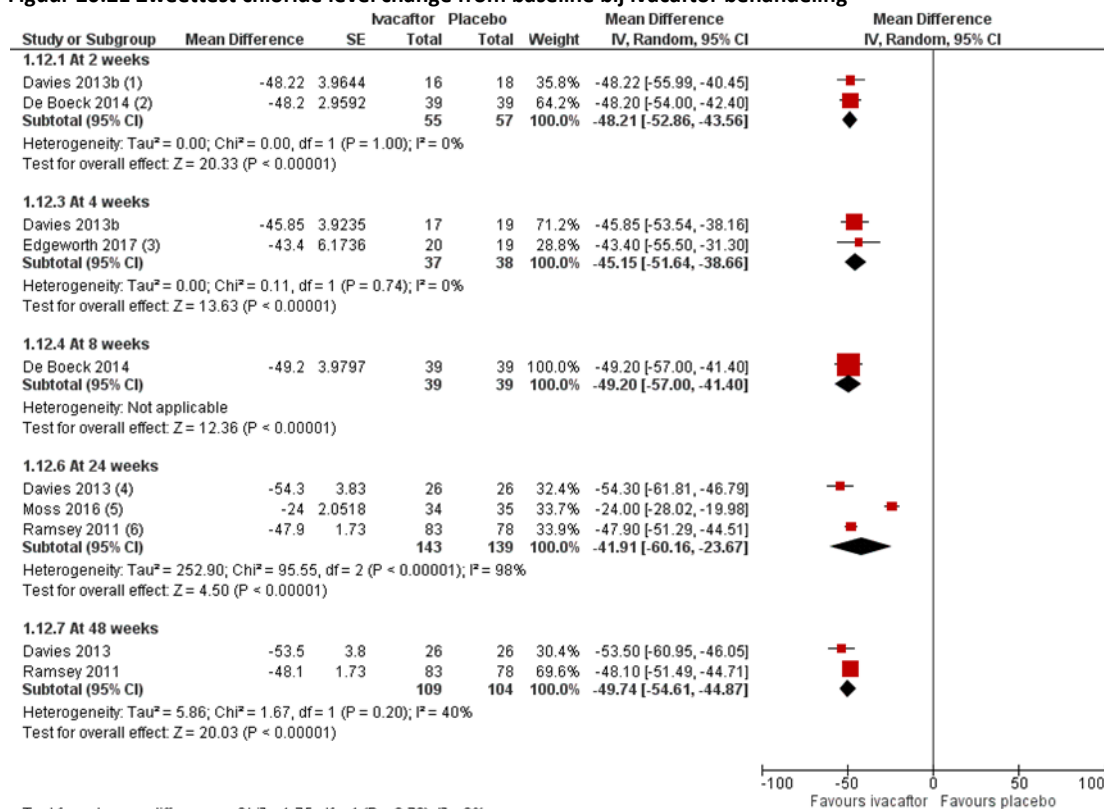
Vanaf 2 weken zijn er statistisch significante verbeteringen in de CFQ-R score gerapporteerd in het voordeel van de ivacaftor behandeling, gemiddelde verschillen tussen de -45 en -49 mmol/L zijn gerapporteerd (Davies, 2013b, De Boeck, 2014; Davies, 2013b; Edgeworth, 2017; Ramsey, 2011; Davies, 2013).

Accurso (2010) rapporteerde weer medianen (range) en vond na 4 weken ook een statistisch significante verbetering in concentraties van zweet chloride (mmol/L) (Accurso, 2010).

Konstan (2015) onderzocht het behandel-effect na 48 weken in een post-hoc analyse met gepoolde data van de RCT's van Ramsey (2011) en Davies (2013) zoals gepresenteerd in figuur 20.22. De response op pp FEV₁% werd in tertielen verdeeld. De verandering in de zweettest chloride concentratie gaf voor alle tertielen een significant behandel-effect in het voordeel van de ivacaftor behandeling. Een number needed to treat voor een verhoging van de zweettest chloride concentratie ≥ 20 mmol/L werd berekend van 1,03.

Moss (2015) onderzocht het effect van ivacaftor vergeleken met placebo in een groep met 69 patiënten met de R117H mutatie met een follow-up duur van 24 weken. Zij vonden een significant gemiddeld verschil van -24.0 mmol/L, $p < 0.001$ (Moss, 2015).

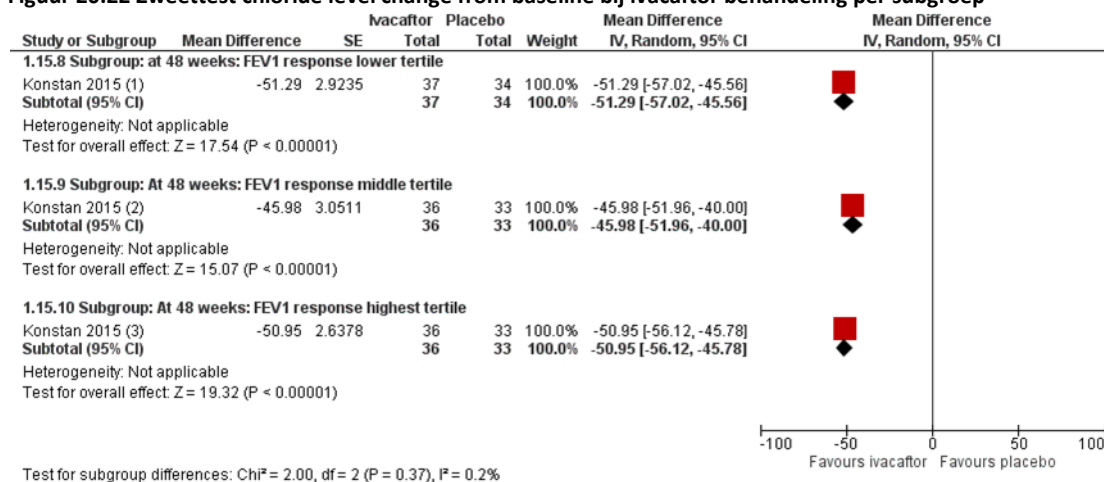
Figuur 20.21 Zweettest chloride level change from baseline bij ivacaftor behandeling



Footnotes

- (1) Davies 2013b: >6 yr, G551D, ivacaftor 150mg every 12hr, inclusion FEV1% >90%
(2) De Boeck 2014: >6 yr, all non-G551D, ivacaftor 150mg every 12 hr
(3) Edgeworth 2017: >18 yr, G551D, ivacaftor 150mg every 12hr
(4) Davies 2013: 6-11 yr, G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr
(5) Moss 2016: >6 yr, R117H, ivacaftor 150mg every 12 hr
(6) Ramsey 2011: >12 yr, G551D, ivacaftor 150mg every 12 hr

Figuur 20.22 Zweettest chloride level change from baseline bij ivacaftor behandeling per subgroep



Footnotes

- (1) Konstan 2015 (pooled data: =>12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 ≤-2.65 and Iva:n=37, FEV1 ≤-5.56
(2) Konstan 2015 (pooled data: =>12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 >-2.65 and ≤1.74; Iva: FEV1 >-5.56 and ≤13.59
(3) Konstan 2015 (pooled data: =>12 yr /6-12 yr; G551D, ivacaftor 150 mg every 12 hr): Pla FEV1 P >1.74 Iva FEV1 >13.59

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zweettest chloride concentratie (2 tot 48 weken, G551D) voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is niet verlaagd in niveau. Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn

om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'hoog'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zweetest chloride concentratie (R117H) voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusies

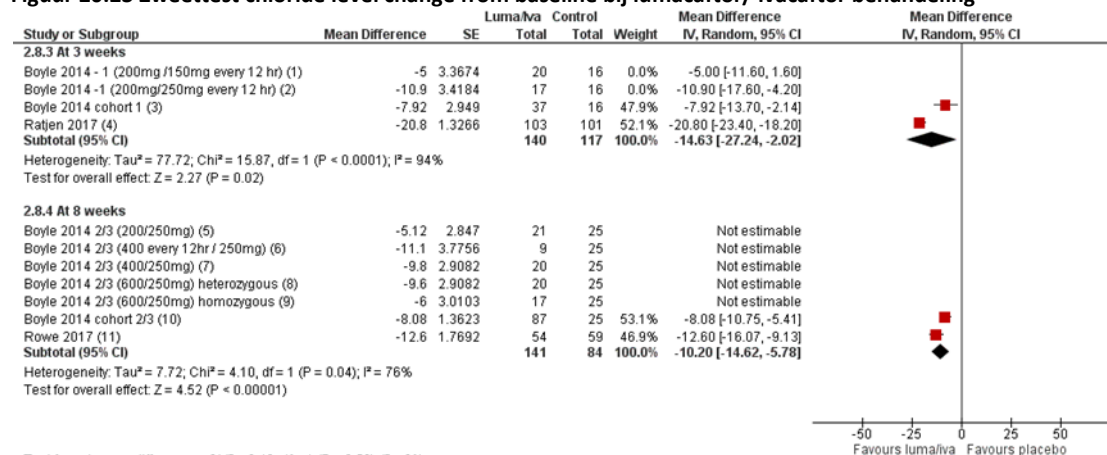
Hoog GRADE	Een ivacaftor behandeling resulteert in een relevante verbetering in zweetest chloride concentraties vergeleken met placebo vanaf 2 weken bij CF patiënten met G551D of non-G551D genmutaties. <i>Bronnen: (Davies, 2013b; De Boeck, 2014; Davies, 2013b; Edgeworth, 2017; Ramsey, 2011; Davies, 2013)</i>
Redelijk GRADE	Een ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een relevante verbetering in zweetest chloride concentraties na 24 weken vergeleken met placebo bij CF patiënten met een R117H genmutatie. <i>Bronnen: (Moss, 2015)</i>

6b. Zweetest chloride concentraties bij lumacaftor/ivacaftor behandeling

Drie studies rapporteerden over deze uitkomst voor de lumacaftor/ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. In figuur 20.23 staan de resultaten gepresenteerd in een forest plot voor de gemiddelde verschillen in zweetest chloride concentraties voor verschillende follow-up duren.

Na 3 en 8 weken zijn er statistisch significante verbeteringen in de zweetest chloride concentraties gerapporteerd in het voordeel van de ivacaftor behandeling, van respectievelijk -14.6 en -10.2 mmol/L (Boyle, 2014; Rowe, 2017; Ratjen, 2017).

Figuur 20.23 Zweetest chloride level change from baseline bij lumacaftor/ ivacaftor behandeling



Footnotes

- (1) Boyle 2014: cohort 1, >18 yr, phe508D, day 1-14 monotherapy luma 200mg, day 15-21 combi-therapy luma/iva 200mg/150mg every 12 hr.
- (2) Boyle 2014: cohort 1, >18 yr, phe508D, day 1-14 monotherapy luma 200mg, day 15-21 combi-therapy luma/iva 200mg/250mg every 12 hr.
- (3) Boyle 2014: cohort 1, >18 yr, phe508D, pooled results day 1-14 monotherapy luma 200mg, day 15-21 combi-therapy luma/iva different doses.
- (4) Ratjen 2017: (average day 15 and week 4) 6-11 yr, phe508D, lumacaftor/ivacaftor 200 mg/250 mg every 12 hr
- (5) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, day 1-28 monotherapy luma 200mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 200mg/250mg every 12 hr.
- (6) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, day 1-28 monotherapy luma 400mg every 12hr, day 28-56 combi-therapy luma/iva 400mg/250mg both every 12 hr.
- (7) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, day 1-28 monotherapy luma 400mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 400mg/250mg every 12 hr.
- (8) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D heterozygous, day 1-28 monotherapy luma 600mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 600mg/250mg every 12 hr.
- (9) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D homozygous, day 1-28 monotherapy luma 600mg, day 28-56 combi-therapy luma/iva 600mg/250mg every 12 hr.
- (10) Boyle 2014: cohort 2/3, >18 yr, phe508D, pooled results day 1-28 monotherapy luma different doses, day 28-56 combi-therapy luma/iva different doses.
- (11) Rowe 2017: >18 yr, phe508D, ivacaftor/lumacaftor 400mg every 12 hr/250mg every 12 hr

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zweetest chloride concentraties voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusie

Redelijk GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een kleine verbetering in zweetest chloride concentraties vergeleken met placebo na 3 en 8 weken bij CF patiënten met een homozygote F508del mutatie. <i>Bronnen: (Boyle, 2014; Rowe, 2017; Ratjen, 2017)</i>
-----------------------	---

7. Slope of decline (FEV₁)

Voor deze uitkomstmaat hebben we geen artikelen gevonden.

8. Lung Clearance Index

8a. Lung Clearance Index bij ivacaftor behandeling

Eén studie rapporteerde over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Na 2 en 4 weken zijn er statistisch significante verbeteringen in LCI gerapporteerd in het voordeel van de ivacaftor behandeling: respectievelijk -2,19 (-2,96 tot -1,42), $P < 0,0001$ en -2,07 (95% BI -2,98 tot -1,16), $P < 0,001$, bij een groep met een baseline waarde van FEV₁ van > 90% (Davies, 2013b).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat LCI voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met drie niveaus verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) (twee niveau's) en indirectheid, in een groep met FEV₁ van > 90%. Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Conclusie

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of een ivacaftor behandeling resulteert in een verbetering in LCI vergeleken met placebo na 2 weken bij CF patiënten met een G551D genmutatie. <i>Bronnen: (Davies, 2013b)</i>
------------------------	--

8b. Lung Clearance Index bij lumacaftor/ ivacaftor behandeling

Eén studie rapporteerde over deze uitkomst voor de ivacaftor behandeling vergeleken met placebo. Na 24 weken zijn er statistisch significante verbeteringen in LCI gerapporteerd in het voordeel van de ivacaftor behandeling: -1,10 (95% BI -1,38 tot -0,82) (Ratjen, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat LCI voor de lumacaftor/ ivacaftor behandeling vergeleken met placebo is met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er is niet afgetrokken voor niet juist toegepaste *intention-to-treat* analyse, omdat er geen redenen zijn om aan te nemen dat dit bias heeft veroorzaakt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Conclusie

Redelijk GRADE	Een lumacaftor/ ivacaftor behandeling resulteert waarschijnlijk in een kleine verbetering in LCI vergeleken met placebo na 24 weken bij CF patiënten met een F508del mutatie. <i>Bronnen: (Ratjen, 2017)</i>
---------------------------	---

Overwegingen

Balans tussen voor- en nadelen en kwaliteit van het bewijs

Analyse van de literatuur naar effectiviteit van CFTR-modulatoren (voor deze analyse ivacaftor en lumacaftor/ ivacaftor) laat een positief effect zien op longfunctie, BMI, kwaliteit van leven en zweetest. De kwaliteit van dit bewijs varieert van hoog tot laag. Op basis van deze analyse zijn er voldoende potentiële voordelen voor de individuele patiënt om een behandeling te starten. De studies die zijn gebruikt voor deze analyse hebben zich gericht op verbetering van verschillende uitkomstmaten. Bij een chronische progressieve ziekte zoals CF is een behandeling die achteruitgang voorkomt ook een effectieve behandeling. Lange termijn vervolgstudies zijn nodig om de effectiviteit van CFTR-modulatoren op voorkomen van progressie van ziekte te evalueren. De mogelijke nadelen van behandeling bestaan uit de gerapporteerde bijwerkingen. De mogelijke bijwerkingen van de nu bekende CFTR-modulatoren zijn uitgebreid maar meest voorkomend zijn benauwdheidsklachten en drukkend gevoel op de borst en gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, buikpijn en diarree). Deze bijwerkingen verdwijnen bij een aanzienlijk deel van de gebruikers in de eerste maanden van gebruik. Er zijn geen studies die hebben gekeken naar mogelijke stopcriteria voor gebruik van CFTR-modulatoren. Actuele stopcriteria van behandeling met een CFTR-modulator zijn bijwerkingen (zoals cholestatische hepatitis dan wel persisterende misselijkheid en braken of benauwdheid). Voor de individuele patiënt kunnen de ervaren bijwerkingen in overleg met de behandelend arts aanleiding zijn om de behandeling met CFTR-modulatoren te stoppen.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Patiënten zijn enthousiast over CFTR modulatoren, zij voelen zich soms direct heel veel beter. Het gaat met name om minder vermoeidheid en meer energie, waardoor participatie in de maatschappij kan toenemen. Het biedt hen in potentie een beter toekomstperspectief waarbij er sprake kan zijn van een langere levensverwachting met een betere kwaliteit van leven. Patiënten willen graag uitgebreide informatie over te verwachten effectiviteit en risico's. Bij jonge kinderen is er nog minder bekend over lange termijn effecten en bijwerkingen en dit zorgt ook voor wisselende reacties van ouders. In de praktijk stoppen patiënten soms met CFTR-modulatoren (in overleg met de behandelend arts) als zij geen effecten ervaren. Op dit moment ontbreken echter duidelijke criteria waarop die besluitvorming gebaseerd kan worden.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Potentiële toepassing van CFTR modulatoren is veelbelovend. Huidige modulatoren laten op groepsniveau een effect zien op verschillende eindpunten zoals longfunctie, lichaamssamenstelling, kwaliteit van leven en zweetest. Individuele respons op de huidige geregistreerde modulatoren is variabel: van bijwerkingen die resulteren in staken, tot zeer goede klinische respons. Er is behoefte aan goede uitkomstmaten voor patiënten die nog milde klachten en geringe afwijkingen hebben maar ook voor patiënten met al vergevorderde ziekte-ernst. Het stabiliseren van de ziekte kan een belangrijke effectmaat zijn. Om deze uitkomstmaat te meten is een langdurige follow-up noodzakelijk. Daarnaast is het vanuit veiligheidsperspectief noodzakelijk om tijdens gebruik van CFTR modulatoren met enige regelmaat te screenen op mogelijke bijwerkingen en bedacht te zijn op interacties met andere medicatie. De beroepsgroep gaat criteria ontwikkelen om doelmatig gebruik van CFTR-modulatoren te bevorderen.

Kosten

De precieze kosten voor de CFTR modulatoren zijn niet bekend vanwege geheimhouding. Bekend is wel dat het zeer dure geneesmiddelen zijn die alleen vergoed worden onder strikte voorwaarden. De mogelijke baten van voorkomen van ziekteprogressie, afname van de zorgconsumptie en verbeterde kwaliteit van leven met ook de mogelijkheid tot verbetering van arbeidsparticipatie van patiënten met CF zijn belangrijke baten van CFTR modulatoren.

Haalbaarheid

Behandeling met CFTR modulatoren is momenteel beschikbaar voor een specifieke groep patiënten met bepaalde genetische mutaties. Voor deze groep is het mogelijk om de betreffende CFTR modulator te gebruiken.

Concluderend laten de huidige beschikbare CFTR modulatoren in de studies maar ook in de dagelijkse praktijk een positief effect zien op longfunctie (FEV₁), bij gepoolde analyse een gering effect op aantal pulmonale exacerbaties, een verbetering van lichaamssamenstelling (BMI en gewicht), afname van chloorgehalte in zweet en een verbetering van kwaliteit van leven (respiratoire domein). De bijwerkingen die door patiënten worden ervaren zijn met name benauwdheid/drukkend gevoel op de borst en gastro-intestinale bijwerkingen en leiden slechts in een klein deel van de patiënten tot stoppen met de behandeling.

Er is nu onzekerheid over de precieze bijwerkingen, lange-termijn effecten en responsiviteit van de huidige CFTR modulatoren. In de (nabije) toekomst wordt een nieuwe generatie CFTR modulatoren verwacht, waardoor de overwegingen en aanbevelingen weer kunnen veranderen.

Aanbeveling

Stop CFTR modulatoren in overleg met de patiënt bij ervaren bijwerkingen, gewogen door de arts en patiënt, die niet opwegen tegen het ervaren klinisch effect.

Ontwikkel criteria om de effecten van behandeling met CFTR-modulatoren te evalueren, waardoor gepast gebruik bevorderd wordt.

Literatuur

- Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, Huang X, Waltz D, Patel NR, Rodman D; VX09-809-102 study group. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):527-38. doi:10.1016/S2213-2600(14)70132-8.
- Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, Milla CE, Starner TD, Weiner DJ, Lee PS, Ratjen F. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Oct;1(8):630-638. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70182-6.
- De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014 Dec;13(6):674-80. doi: 10.1016/j.jcf.2014.09.005.
- Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, Tierney A, Heritier S, Kotsimbos T, Wilson J. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jul 16;131(15):2037-2045. doi: 10.1042/CS20170995.

- Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G, Waltz D, Wainwright CE; VX-809 TRAFFIC and TRANSPORT study groups. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):617-626. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30121-7.
- Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R, Johnson C. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 May;50(5):447-55. doi: 10.1002/ppul.23173.
- Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 6;(3):CD009841. doi: 10.1002/14651858.CD009841.pub2.
- Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC; VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jul;5(7):557-567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1.
- Richard B. Moss, MD1, Patrick A. Flume, MD2, J. Stuart Elborn, MD3, Jon Cooke4, Steven M. Rowe, MD5, Susanna A. McColley, MD6, Ronald C. Rubenstein, MD7, and Mark Higgins, MD4. Efficacy and safety of ivacaftor treatment: randomized trial in subjects with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation. *Lancet Respir Med*. 2015 July ; 3(7): 524–533. doi:10.1016/S2213-2600(15)00201-5.
- Rowe SM, McColley SA, Rietschel E, Li X, Bell SC, Konstan MW, Marigowda G, Waltz D, Boyle MP; VX09-809-102 Study Group. Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Feb;14(2):213-219. doi: 10.1513/AnnalsATS.201609-689OC.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi:10.1056/NEJMoa1409547.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Stopcriteria CFTR modulators	NVK/NVALT	2020	2023	Eens in de drie jaar eerder	NVK/NVALT	Beschikbaarheid nieuwe literatuur en nieuwe middelen op de markt

Module 21 Behandeling chronische rhinosinusitis

Uitgangsvraag

Hoe kan een chronische ontsteking van de neusbijholten het best worden behandeld bij patiënten met CF?

Inleiding

Chronische rhinosinusitis (CRS) is een aanhoudende ontsteking van de neusbijholten. Nagenoeg alle patiënten met CF hebben CRS, ongeveer een kwart heeft daarbij ook neuspoliepen (Gentile, 1996; Orlandi, 2016; Yung, 2002; Berkhout 2014).

Alhoewel het ontstaansmechanisme van CRS bij patiënten met en zonder CF verschillend is, kortweg neutrofiele versus eosinofiele inflammatie, zijn de nasale klachten en de uitkomsten van gangbare therapie vergelijkbaar. Voor beide groepen geldt dat chirurgie alleen geen blijvende klachtencontrole geeft (Kovell, 2011). De gangbare behandeling van CRS (medicamenteus en operatief) valt buiten het bestek van deze kwaliteitsstandaard; zie hiervoor de EPOS richtlijn (Fokkens, 2012).

Bij CF-patiënten is de rol die CRS kan spelen op de lagere luchtwegen echter wezenlijk anders dan bij patiënten zonder CF aangezien er toch al een pulmonaal bedreigde situatie bestaat. Bovendien is gebleken dat de neusbijholten als reservoir kunnen dienen voor pulmonaal bedreigende pathogenen, zoals *pseudomonas aeruginosa* (Sakano, 2007). Dit heeft ertoe geleid dat er meer aandacht is gekomen voor de kolonisatiestatus van de neusbijholten en voor lokale nasale antibiotische therapie.

Momenteel wordt ook in patiënten met CF neusbijholtenchirurgie verricht. De indicatie wordt meestal gesteld door een combinatie van factoren, waaronder door de patiënt gerapporteerde symptomen, de mate van ziekte, eventuele eerdere behandelingen en het effect van lokale medicamenteuze therapie, frequentie van pulmonale exacerbaties en (onverklaarde) achteruitgang van de longfunctie (Kovell, 2011).

Vanuit anatomisch perspectief zou het aannemelijk zijn dat het chirurgisch verruimen van de toegang tot de neusbijholten bijdraagt aan betere toegang voor en effect van lokale antibiotische therapie en daarmee tot een vermindering van pulmonale ziektelast en kolonisatie. In dit kader zou vroege chirurgie van de neusbijholten aangewezen zijn in patiënten met CF. Toch is de exacte indicatie voor en timing van een chirurgische behandeling van CRS bij patiënten met CF momenteel nog onduidelijk.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag en bijbehorende deelvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Zoekvraag 1: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een operatieve behandeling, vergeleken met een ander type behandeling, bij CF-patiënten met een chronische ontsteking van de neusbijholten?

- P:** Patiënten met CF met chronische rhinosinusitis;
- I:** neusbijholte chirurgie;
- C:** geen operatie of lokale antibiotica;

- O:** kwaliteit van leven (QoL), door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROM, zoals de SNOT-22 vragenlijst), pulmonale parameters (FEV₁%/FVC%/exacerbaties), gradering score van nasale poliepen, Lund-Mackay CT-score en bacteriële long infecties.

Zoekvraag 2: Wat zijn de (on)gunstige effecten van een vroege laagdrempelige operatieve behandeling, vergeleken met een normale timing van een operatieve behandeling, bij CF-patiënten met een chronische ontsteking van de neusbijholten?

P: Patiënten met CF met chronische rhinosinusitis;

I: vroege laagdrempelige neusbijholte chirurgie;

C: normale timing van neusbijholte chirurgie;

O: kwaliteit van leven (QoL), door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROM, zoals de SNOT-22 vragenlijst), pulmonale parameters (FEV₁%/FVC%/exacerbaties), gradering score van nasale poliepen, Lund-Mackay CT-score en bacteriële long infecties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

1: Wat zijn de effecten van een operatieve behandeling of lokale antibiotica therapie bij CF-patiënten met een chronische ontsteking van de neusbijholten?

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 5 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over de behandeling van chronische rhinosinusitis bij CF-patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 178 treffers op. Vergelijkende studies en systematische reviews gericht op de effecten van een operatieve behandeling vergeleken met een ander type behandeling werden geïnccludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd en 2 studies definitief geselecteerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Twee studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen (zie evidencetabellen onder het tabblad Verantwoording). De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen (zie risk of bias tabellen onder het tabblad Verantwoording).

2: Wat zijn de effecten van een vroege operatieve behandeling of een normale timing van een operatieve behandeling bij CF-patiënten met een chronische ontsteking van de neusbijholten?

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 5 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over de behandeling van chronische rhinosinusitis bij CF-patiënten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 178 treffers op. Vergelijkende studies en systematische reviews gericht op de effecten van een vroege laagdrempelige operatieve behandeling vergeleken met een normale timing van een operatieve behandeling werden geïnccludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 24 studies geëxcludeerd en 0 studies definitief geselecteerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Samenvatting literatuur

1: Wat zijn de effecten van een operatieve behandeling of lokale antibiotica therapie bij CF-patiënten met een chronische ontsteking van de neusbijholten?

Beschrijving studies

De systematische zoekactie in de wetenschappelijke literatuur leverde twee studies op (Ayoub, 2017; Kovell, 2011). De geïncludeerde studies waren retrospectieve cohort studies welke de uitkomsten van patiënten die een chirurgische behandeling ondergingen vergeleken met patiënten die een ander type behandeling ondergingen. De allocatie van de behandeling was in beide studies gebaseerd op onduidelijk gedefinieerde criteria. Bovendien waren de criteria voor een type behandeling verschillend in beide studies. In het artikel van Ayoub (2017) werden patiënten met lage FEV₁% waarden geselecteerd voor endoscopische sinuschirurgie, terwijl in het artikel van Kovell (2011) patiënten met hoge FEV₁% werden geselecteerd voor endoscopische sinuschirurgie. In allebei de studies waren er significante verschillen in patiënt karakteristieken op baseline, waarvoor niet of slechts gedeeltelijk was gecorrigeerd (Ayoub, 2017; Kovell, 2011).

Ayoub (2017) vergeleek de effecten van een chirurgische behandeling met een medicamenteuze behandeling. Patiënten ≥ 18 jaar met CF en chronische rhinosinusitis werden geïncludeerd. Patiënten die tijdens het eerste bezoek werden doorverwezen voor een endoscopische sinuschirurgie maakten onderdeel uit van het chirurgische cohort (n=46). De patiënten in het medische cohort (n=90) ontvingen een medicamenteuze behandeling bestaande uit ten minste een irrigatie met budesonide-saline en een antibioticakuur van twee weken. In sommige gevallen werd de behandeling aangevuld met orale steroïden en eventuele andere medicamenten. Patiënten die na een initiële medicamenteuze behandeling alsnog werden doorverwezen voor een chirurgische ingreep maakten deel uit van het cross-over cohort (n=32). Er waren significante verschillen tussen alle patiëntengroepen op baseline in het aantal nasale poliepen, voormalige sinuschirurgie, Lund-Mackay CT-score, totale SNOT-22 score en FEV₁%. De Lund-Mackay CT-score wordt gebruikt om de ernst van chronische rhinosinusitis te kwantificeren en geeft een score van 0 (geen afwijkingen) tot en met 24 (volledige sluiting van alle neusbijholten).

Een gerapporteerde uitkomstmaat in deze studie is de door middel van de SNOT-22 vragenlijst verkregen SNOT-22 score. De SNOT-22 vragenlijst is een gevalideerde vragenlijst (schaal 0 tot 110) voor patiënten met chronische rhinosinusitis waarmee de impact van een medische of chirurgische behandeling op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bepaald kan worden. Overige gerapporteerde uitkomstmaten in deze studie zijn geforceerde expiratoire volume (FEV₁%) en geforceerde vitale capaciteit (FVC%) gemeten met spirometrie (Ayoub, 2017).

Kovell (2011) onderzocht retrospectief wat de effecten zijn van een chirurgische behandeling vergeleken met een ander type niet-chirurgische behandeling op longfunctiewaarden. CF patiënten met chronische rhinosinusitis tussen 0 en 21 jaar werden geïncludeerd. Patiënten werden ingedeeld in het chirurgische cohort wanneer ze behandeld werden met endoscopische sinuschirurgie (n=21). Kovell (2011) rapporteerde niet waaruit de behandeling bestond van de vergelijkende (niet-chirurgische) groep (n=41). De gemiddelde leeftijd in beide groepen was 10 tot 11 jaar. Er waren significante verschillen tussen beide patiëntengroepen op baseline in het aantal patiënten met neuspoliepen (86% in de chirurgische groep versus 32% in de vergelijkende groep). Er was niet gecorrigeerd voor dit verschil. Gerapporteerde uitkomstmaten in de studie van Kovell (2011) zijn de FEV₁% en FVC%.

Resultaten

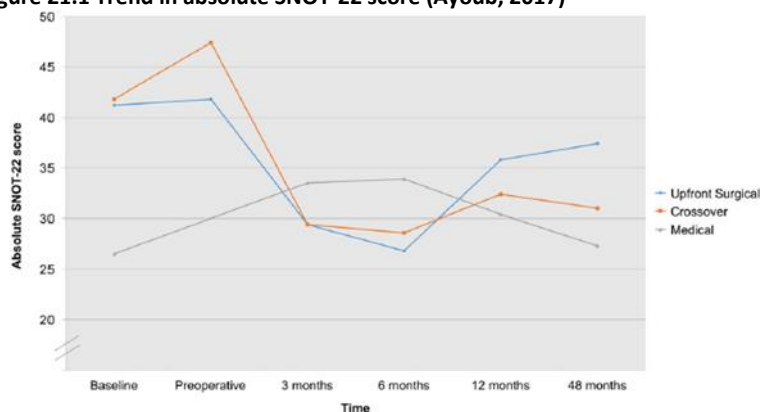
SNOT-22 score

De uitkomstmaat SNOT-22 score is enkel beschreven in de studie van Ayoub (2017). Op baseline was de SNOT-22 score significant lager in patiënten in het medische cohort (26.5 ± 15.4 ; $p < 0.001$), vergeleken met het chirurgische cohort (41.2 ± 18.7) en het cross-over cohort (41.8 ± 16.9). Tijdens het preoperatieve meetmoment verhoogde de SNOT-22 score met 5.6 punten tot 47.4 ± 20.7 in het cross-over cohort, maar de SNOT-22 score bleef ongeveer gelijk in het chirurgische cohort (41.8 ± 19.7). 3 maanden na de operatie verbeterde de SNOT-22 score in het chirurgische cohort en het cross-over cohort en verslechterde de score in het medische cohort (niet significant; zie figuur 21.1) (Ayoub, 2017). In de studie van Ayoub (2017) werden geen significante verschillen in SNOT-22 scores gevonden tussen de groepen tot en met 48 maanden na de operatie.

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen 'laag' in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat SNOT-22 score is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Figure 21.1 Trend in absolute SNOT-22 score (Ayoub, 2017)



FEV₁%

Beide studies rapporteerden gemiddelde FEV₁% waarden (Ayoub, 2017; Kovell, 2011). In de studie van Ayoub (2017) was de gemiddelde baseline FEV₁% waarde lager in deelnemers die chirurgisch werden behandeld (59.1) vergeleken met deelnemers in het medische (74.1 ± 26.0) en cross-over cohort (71.6 ± 24.2). Terwijl in de studie van Kovell (2011) de gemiddelde baseline FEV₁% waarde hoger was in patiënten die endoscopische sinuschirurgie ondergingen (89.3%) vergeleken met patiënten die niet chirurgisch werden behandeld (76.8%).

In de studie van Ayoub (2017) nam de FEV₁ waarde in het chirurgische cohort toe tot 62.6% en af tot 55.5% , respectievelijk 12 en 48 maanden na de operatie. Patiënten in het cross-over cohort hadden FEV₁% waarden vergelijkbaar met de deelnemers in het chirurgische cohort. Patiënten in het medische cohort hadden significant hogere FEV₁% waarden, vergeleken met het chirurgische en cross-over cohort, gedurende 6 ($p = 0.031$), 12 ($p = 0.013$) en 48 maanden postoperatief ($p=0.008$) (zie figuur 21.2).

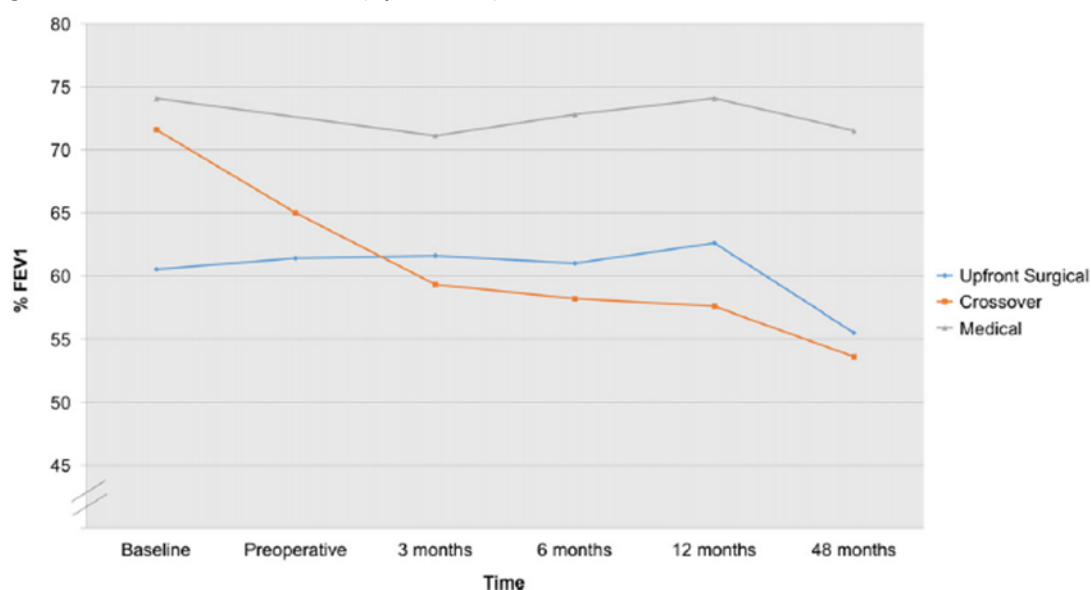
In de studie van Kovell (2011) was de gemiddelde FEV₁% waarde in het chirurgische cohort toegenomen tot 90.7 (95%CI: 82.4 tot 99.0), afgenomen tot 88.4 (95%CI: 80.6 tot 96.2) en weer toegenomen tot 92.0 (95%CI: 84.4 tot 99.6) respectievelijk 6, 12 en 48 maanden postoperatief.

In patiënten die niet chirurgisch werden behandeld veranderde de gemiddelde FEV₁% tot 76,3 (95%CI: 68,9 tot 83,6), 72,2 (95%CI: 65,5 tot 79,0) en 76,6 (95%CI: 70,0 tot 83,1) respectievelijk 6, 12 en 48 maanden postoperatief.

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen 'laag' in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat FEV₁% is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en inconsistentie in resultaten. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Figuur 21.2 Trend in absolute FEV₁% (Ayoub, 2017)



FVC%

De uitkomstmaat FVC% is alleen beschreven in het artikel van Kovell (2011). In de studie van Kovell (2011) was de gecorrigeerde gemiddelde baseline FVC% waarde hoger in patiënten die chirurgisch werden behandeld (89,3; 95%CI: 81,8 tot 96,8) vergeleken met patiënten die niet chirurgisch werden behandeld (76,8; 95%CI: 70,7 tot 83). Bovendien nam de gemiddelde FVC% waarde in patiënten die endoscopische sinuschirurgie ondergingen significant toe na 2 jaar ten opzichte van het vorige meetmoment; 1 jaar postoperatief ($\Delta 2,7$; 95%CI: -2,8 tot 8,2). Dit verschil was ook significant ten opzichte van patiënten die geen endoscopische sinuschirurgie ondergingen ($\Delta 5,5$; 95%CI: 0 tot 11).

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies beginnen 'laag' in bewijskracht volgens de GRADE-methodiek. De bewijskracht voor de uitkomstmaat FVC% is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Conclusies

Ze er la ag GRADE	Er lijkt geen blijvende klinische relevante verbetering van de SNOT-22 score na endoscopische sinuschirurgie, vergeleken met een ander type behandeling, bij patiënten met CF en chronische rhinosinuitis. <i>Bronnen: (Ayoub, 2017)</i>
--	--

Zeer laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevante verbetering in de FEV ₁ % waarde na endoscopische sinuschirurgie, vergeleken met een ander type behandeling, bij patiënten met CF en chronische rhinosinusitis. <i>Bronnen: (Ayoub, 2017; Kovell, 2011)</i>
Zeer laag GRADE	Er lijkt geen klinisch relevante verbetering in de FVC% waarde na endoscopische sinuschirurgie, vergeleken met een ander type behandeling, bij patiënten met CF en chronische rhinosinusitis. <i>Bronnen: (Kovell, 2011)</i>

Samenvatting literatuur

2: Wat zijn de effecten van een vroege operatieve behandeling of een normale timing van een operatieve behandeling (dit is: pas bij falen van medicamenteuze therapie volgens de EPOS richtlijn) bij CF-patiënten met een chronische ontsteking van de neus(bijholten)?

Niet van toepassing. Er werden geen studies geïnccludeerd.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs en balans tussen voor- en nadelen

Zoals uit de literatuurstudie duidelijk naar voren komt, is rol en timing van neusbijholtenchirurgie in patiënten met CF nog zeer onontgonnen terrein. Als zodanig is er vanuit de literatuur maar weinig onderbouwing voor welk advies dan ook. De werkgroep meent daarom voorzichtig te moeten zijn in de aanbevelingen. Wel speelt een aantal andere overwegingen nog mee in het uiteindelijke advies; deze worden hieronder uiteengezet.

Alhoewel neusbijholtenchirurgie zeer veilige chirurgie is, zijn de zeer zeldzame complicaties wel zwaarwegend (bijvoorbeeld schade aan het oog of aan de schedelbasis). Deze risico's kunnen opwegen tegen de nadelen van niet-chirurgisch handelen zoals bij patiënten met chronische rhinosinusitis zonder CF (bijvoorbeeld aanhouden van hevige mate van klachten, slechte toegang voor lokale therapie in geval van ernstige polyposis). Bij patiënten met CF komt er daarnaast nog een andere dimensie van risico-afweging om de hoek kijken ten aanzien van neusbijholtenchirurgie, namelijk het effect op de pulmonale status (bijvoorbeeld achteruitgang in longfunctie en (re-) kolonisatie van de longen vanuit het reservoir van de neusbijholten). De klachten van de patiënt kunnen een behoorlijke impact hebben op hun kwaliteit van leven.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Klachten van de patiënt (aanhoudend vol gevoel, chronische neusverstopping etcetera) kunnen een grote invloed hebben op de keuze voor wel of niet opereren. Patiënten willen graag goede informatie ontvangen over de behandelopties met voor en nadelen, zodat zij goed in staat zijn om mede te beslissen over de behandeling.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

In de behandeling van chronische rhinosinusitis bij patiënten met CF dient er aandacht te zijn voor zowel het nasale domein (zoals bij patiënten zonder CF) en het pulmonale domein. Op beide domeinen kan een indicatie liggen voor neusbijholtenchirurgie. Het nasale domein wordt goed gedekt door de European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) richtlijn (Fokkens, 2012).

Voor het pulmonale domein is er, zoals hierboven beschreven, maar weinig goede evidence. Het doel van behandeling moet zijn om de longen zo lang mogelijk 'goed' te houden. Hierbij is de

reservoirfunctie van de neusbijholten voor pathogenen een groot aandachtspunt (Aanæs, 2013). De werkgroep is dan ook van mening dat de neusbijholten, net zoals de longen, regelmatig gecontroleerd moeten worden op pathogenen. Er moet naar het oordeel van de werkgroep tot (aanvullende) behandeling van de neusbijholten worden overgegaan indien er, ondanks adequate eradicatiekuren, aanhoudende of intermitterende kolonisatie van de longen met verwekkers zoals *pseudomonas aeruginosa* blijft bestaan. Ook een steeds verslechterende longfunctie ondanks (antibiotische) therapie noopt tot behandeling van de neusbijholten, mits er natuurlijk aanwijzingen zijn dat de neusbijholten betrokken zijn (door nasendoscopie, CT-onderzoek en/of kweken vastgesteld). Bij een patiënt met CF die een longtransplantatie heeft ondergaan dient ook het reservoir van de neusbijholten aangepakt te worden om kolonisatie van de transplantatie longen te vermijden.

Omdat de kolonisatiestatus van de neusbijholten een indicatie kan vormen voor verdere behandeling, waaronder chirurgie, is de werkgroep van mening dat er met enige regelmaat neuskweken verricht moeten worden. Bovendien is in de literatuur beschreven dat ook de bovenste luchtweg al vanaf jonge leeftijd (geboorte) significante afwijkingen laat zien bij CF-patiënten (Berkhout, 2016). De frequentie (eens per jaar of vaker?), de startleeftijd (vanaf geboorte of pas vanaf 5 jaar?), de techniek (nasopharynxwat, kweek vanuit de middelste neusgang, kweek van neusspoelsel) alsmede de (directe) therapeutische consequenties zijn uitvoerig bediscussieerd binnen de werkgroep. Bij het ontbreken van bewijs in de literatuur, anders dan het bewijs dat de neusbijholten een reservoirfunctie voor pathogenen vormen, is men aangewezen op een expert opinion. De werkgroep stelt daarom voor dat ieder centrum de invulling kan variëren, maar geeft tegelijkertijd als richting aan: vanaf de leeftijd van 5 jaar, minimaal eens per jaar, met een kweek in de middelste neusgang zodra het kind dit toelaat, en met intensivering van lokale behandeling en orale antibiotica bij het aantreffen van pathogenen zoals *Pseudomonas aeruginosa*, gevolgd door eerdere herhaalkweken om het effect van de behandeling te monitoren.

Als in deze gevallen tot behandeling van de neusbijholten wordt overgegaan, kan dit ook chirurgie inhouden. Het is uit de literatuur onzeker wat de toegevoegde waarde van neusbijholtenchirurgie is. Daarom is de werkgroep van mening dat dit als zodanig met de individuele patiënt (en/of de wettelijke vertegenwoordiger) besproken dient te worden. Het alternatief voor neusbijholtenchirurgie is behandeling met lokale en orale antibiotica; dit zou in geval van chirurgie natuurlijk gecombineerd kunnen worden. Er is (beperkte) ervaring met het spoelen van de neus en neusbijholten met oplossingen van tobramycine of colistine (Berkhout, 2014).

ECFS richtlijn

De ECFS richtlijn (Castellani, 2018) rapporteert nagenoeg niet over dit onderwerp. Derhalve vult deze richtlijnmodule een hiaat in de ECFS richtlijn.

Neuskweken

Er is geen consensus in de werkgroep over de noodzaak van het uitvoeren van neuskweken om de kolonisatiestatus van de neusbijholten te monitoren, daarom is hier nu een zwakke aanbeveling over geformuleerd. Het is van belang om lokale consensus te bereiken over de startleeftijd, frequentie en techniek, en over de precieze therapeutische consequenties en follow-up bij positieve neuskweken.

Kosten

Neusbijholtenchirurgie gaat gepaard met directe kosten (opname al of niet in dagbehandeling, operatiekosten en intensievere nazorg voor een bepaalde periode). Daartegenover staat dat de indirecte kosten van chronische rhinosinusitis ook erg hoog zijn (denk aan ziekteverzuim,

productieverlies, beroep op medische voorzieningen et cetera). De werkgroep is van mening dat de directe kosten van neusbijholtenchirurgie verantwoord kunnen worden door een te verwachte reductie van de indirecte kosten en de (tijdelijke) verbetering in kwaliteit van leven door de operatie.

Haalbaarheid

De haalbaarheid van neusbijholtenchirurgie is in nagenoeg alle ziekenhuizen goed. Omdat bij patiënten met CF naast klachtenverlichting ook optimale toegang voor lokale (antibiotische) therapie op de voorgrond staat, kan overwogen worden om laagdrempelig te zijn met uitgebreide neusbijholtenchirurgie (infundibulotomie, volledige ethmoidectomie, sphenotomie (indien aangelegd) en draf IIa (indien aangelegd)) en niet te blijven bij minimale chirurgische procedures (infundibulotomie en beperkte anterieure ethmoidectomie). Deze stelling wordt ondersteund door een recente review van Zheng (2019). De beschikbaarheid van de uitgebreidere neusbijholtenchirurgie is goed, maar kan verwijzing naar een gespecialiseerd/ academisch centrum inhouden.

De werkgroep is van mening dat er een plaats is voor neusbijholtenchirurgie in de behandeling van chronische rhinosinusitis bij patiënten met CF. Het is hierbij van belang om zowel het nasale als het pulmonale domein voor ogen te houden en de behandeling af te stemmen op de individuele omstandigheden en wensen (belasting) van de patiënt en/of diens vertegenwoordigers.

Aanbevelingen

Behandel de chronische rhinosinusitis van patiënten met CF (kinderen en volwassenen) conform de vigerende Europese richtlijn. Volg hierin dezelfde strategieën als bij patiënten zonder CF.

Bespreek de optie van volledige neusbijholtenchirurgie met de patiënt of diens vertegenwoordiger aan de hand van de volgende aandachtspunten:

- Door de patiënt ervaren neusklachten die significante impact hebben op zijn/haar kwaliteit van leven ondanks adequate medicamenteuze therapie.
- Intermitterende kolonisatie van de longen met pathogene Gram-negatieve bacteriën (zoals *P. aeruginosa*) ondanks adequate eradicationkuren (lokaal en/of systemisch), met concordante positieve neuskweken.
- Intermitterende kolonisatie van de neusbijholten met pathogene Gram-negatieve bacteriën (zoals *P. aeruginosa*) ondanks adequate eradicationkuren (lokaal en/of systemisch).
- Aanhoudende achteruitgang van de longfunctie (> 10% per jaar) ondanks antibiotische therapie.
- Een recente longtransplantatie zonder eerdere neusbijholtenchirurgie.

Overweeg bij chronische rhinosinusitis regelmatig de kolonisatiestatus van de neusbijholten middels neuskweken te monitoren.

Literatuur

- Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013 Sep;12 Suppl 2:S1-20. doi: 10.1016/S1569-1993(13)00150-1.
- Ayoub N, Thamboo A, Habib AR, Nayak JV, Hwang PH. Determinants and outcomes of upfront surgery versus medical therapy for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 May;7(5):450-458. doi: 10.1002/alr.21912.

- Berkhout MC, van Rooden CJ et al. Sinonasal manifestations of Cystic Fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros* 2014 Jul; 13(4):442-8
- Berkhout MC, et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016 Nov;15(6):816-824.
- Berkhout MC, et al. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov;69(11):3112-5.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012 Mar;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
- Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1996 Aug;106(8):1005-9.
- Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF. Cystic fibrosis and sinusitis in children: outcomes and socioeconomic status. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jul;145(1):146-53. doi: 10.1177/0194599811400816.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209. doi: 10.1002/alr.21695.
- Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Condino Neto A, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Jan;71(1):41-50.
- Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002 Dec;111(12 Pt 1):1081-6.
- Zheng Z, et al. Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis. *Cystic Fibrosis Med. Sci*. 2019, 7, 57

Module 22 Airway clearance technieken

Uitgangsvraag

Wanneer dient een patiënt met CF met airway clearance technieken (ACT) te starten en hoe vaak moet deze worden uitgevoerd?

Inleiding

Ter preventie/vermindering van sputumretentie en daarmee gepaard gaande klachten als hoest, dyspnoe en luchtweginfecties is het voor patiënten met CF erg belangrijk dat de luchtwegen zo schoon mogelijk blijven. Er zijn diverse manieren om de afvoer van slijm uit de luchtwegen te bevorderen, waarbij gebruik wordt gemaakt van verschillende principes, zoals het vergroten van het inspiratoir volume, oscillatie, expiratoire flow en houding. Uit onderzoek blijkt dat de positieve effecten van de diverse methoden van sputumevacuatie over het algemeen niet duidelijk verschillen (Mckoy, 2016; Morrison, 2017).

Door de Nederlandse werkgroep fysiotherapeuten CF-centra (NWFCF) is een overzicht ontwikkeld voor fysiotherapeutische behandelopties bij CF. Alle behandelingen zijn erop gericht om de fysieke conditie van de patiënt optimaal te houden en achteruitgang te voorkomen/beperken. Hierin wordt ook aandacht besteed aan het onderwerp: 'Hoesten en Ademhaling'. De (kinder)fysiotherapeut in het CF-centrum adviseert over de geschikte (combinatie van) technieken en oefeningen bij iedere individuele patiënt en geeft instructie over de uitvoering, timing en frequentie. Dit wordt soms ondersteund door begeleiding van een (kinder)fysiotherapeut in de directe woonomgeving. De (kinder)fysiotherapeut van het CF-centrum onderhoudt contact met deze (kinder)fysiotherapeut.

Internationaal is veel praktijkvariatie ten aanzien van de frequentie van sputumevacuatie therapie. In Nederland is een *tailored* beleid gangbaar. De vraag is dan ook, hoe vaak dient ACT uitgevoerd te worden?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een hoge(re) frequentie van ACT, vergeleken met een lage(re) frequentie van ACT, bij patiënten met CF?

- P** (Patiënten): patiënten met CF;
I (Interventie): hogere frequentie van Airway Clearance Therapy (ACT);
C (Comparison): lagere frequentie van Airway Clearance Therapy (ACT);
O (Outcomes): kwaliteit van leven, PROMS, therapietrouw, longfunctie, hoeveelheid opgehoest sputum.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 03 april 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde studies vanaf het verschijnen van de Cochrane review naar *Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy* van Warnock (2015).

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 121 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's of systematische reviews waarbij een vergelijking werd gemaakt in de frequentie van airway clearance technieken. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens drie studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en nul studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Geen van de studies was relevant voor de beantwoording van de uitgangsvraag over de frequentie. Echter de Cochrane review van meerdere Cochrane reviews van Wilson (2019) wordt hier zeer kort beschreven als achtergrondinformatie.

Gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde gecontroleerde trials (inclusief cross-over trials) werden meegenomen die verschillende airway clearance technieken evalueerden bij patiënten met CF. De volgende technieken werden meegenomen: *conventional chest physiotherapy, positive expiratory pressure (PEP) therapy, highpressure PEP therapy, active cycle of breathing techniques, autogenic drainage, airway oscillating devices, external high frequency chest compression devices and exercise*.

Primaire uitkomstmaten waren longfunctie (% FEV₁ voorspeld of FEV₁ verandering vanaf baseline), patiëntvoorkeur en kwaliteit van leven. In totaal werden zes Cochrane reviews geïnccludeerd. In één review werd elk type ACT vergeleken met geen ACT of alleen hoesten (Warnock, 2015). In de overige vijf reviews werden verschillende typen ACT met elkaar vergeleken.

De beoordeelde studies boden geen duidelijkheid over de effecten van airway clearance technieken op FEV₁ (GRADE laag tot zeer laag). Een relatieve uitzondering hierop vormde een studie waarin het effect van PEP therapie en 'oscillating devices' op FEV₁ na zes maanden werden vergeleken. Het gemiddelde verschil was -1.43% FEV₁ voorspeld (95% BI -5,72 tot 2,87). Dit betekent dat er waarschijnlijk geen verschil is tussen deze twee technieken (GRADE redelijk).

De bewijskracht voor de overige uitkomstmaten was GRADE laag tot zeer laag en veel minder studies hadden deze uitkomstmaten onderzocht en daarom konden hiervoor ook geen conclusies worden opgesteld.

Wilson (2019) rapporteert dat de individuele studies in de reviews vaak weinig methodologische informatie bevatten waardoor de 'risk of bias' niet beoordeeld kon worden. Daarnaast werden een aantal uitkomstmaten niet goed gerapporteerd waardoor een rapportage bias werd geconstateerd. Bovendien had een groot deel van de studies een zeer korte follow-up tijd.

Overwegingen

Er is geen literatuur over de keuze van de frequentie voor ACT bij patiënten met CF. Wilson (2019) beschrijft op basis van meerdere Cochrane reviews dat er weinig bewijs is over de keuze van een bepaalde ACT boven een andere techniek. Dit wordt ook zo benoemd in de ECFS best practice guidelines (Castellani, 2018). Er is niet gezocht naar literatuur over indicatie voor ACT, omdat hier zeer waarschijnlijk niks over bekend is.

In het algemeen hebben ACT een kortetermijneffect op verbetering van het mucustransport; over de lange termijn kunnen er geen conclusies worden getrokken. De keuze van techniek hangt af van verschillende factoren; zie ook stroomschema. De patiënt zou onbeperkt toegang moeten hebben tot zowel eerste- als tweede-/derdelijns (kinder)fysiotherapie ter ondersteuning

van zijn/haar ACT. Tevens kunnen hulpmiddelen zoals PEP en oscillerende hulpmiddelen, zoals Flutter, van toegevoegde waarde zijn in de therapie.

Voor jonge kinderen is de keuze uit ACT anders dan voor kinderen vanaf vier jaar en ouder.

- 0 tot 2 jaar: bewegen, houdingswisselingen, comprimeren, PEP, lachen.
- 2 tot 4 jaar: bewegen, comprimeren, huffen, PEP, ademspelletjes.
- 4 jaar en ouder: keuze uit alle ACT.

In februari 2019 is er door de NWFCF gekomen tot een consensus over de indicatie, frequentie en keuze van ACT zoals beschreven in de aanbevelingen. Deze expert opinion is een goede aanvulling en richtinggevend voor zowel (kinder)fysiotherapeuten die werkzaam zijn in de eerste als in de tweede lijn.

Aanbevelingen

Airway clearance technieken (ACT) zijn geïndiceerd indien er sprake is van sputumretentie.

Bepaal de keuze en de frequentie van de ACT per individu. Zie ook de beslisboom in aanverwant product.

Literatuur

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.

McIlwaine M, Button B, Dwan K. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 17;(6):CD003147. doi: 10.1002/14651858.CD003147.pub4.

Mckoy NA1, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 5;7:CD007862. doi: 10.1002/14651858.CD007862.pub4.

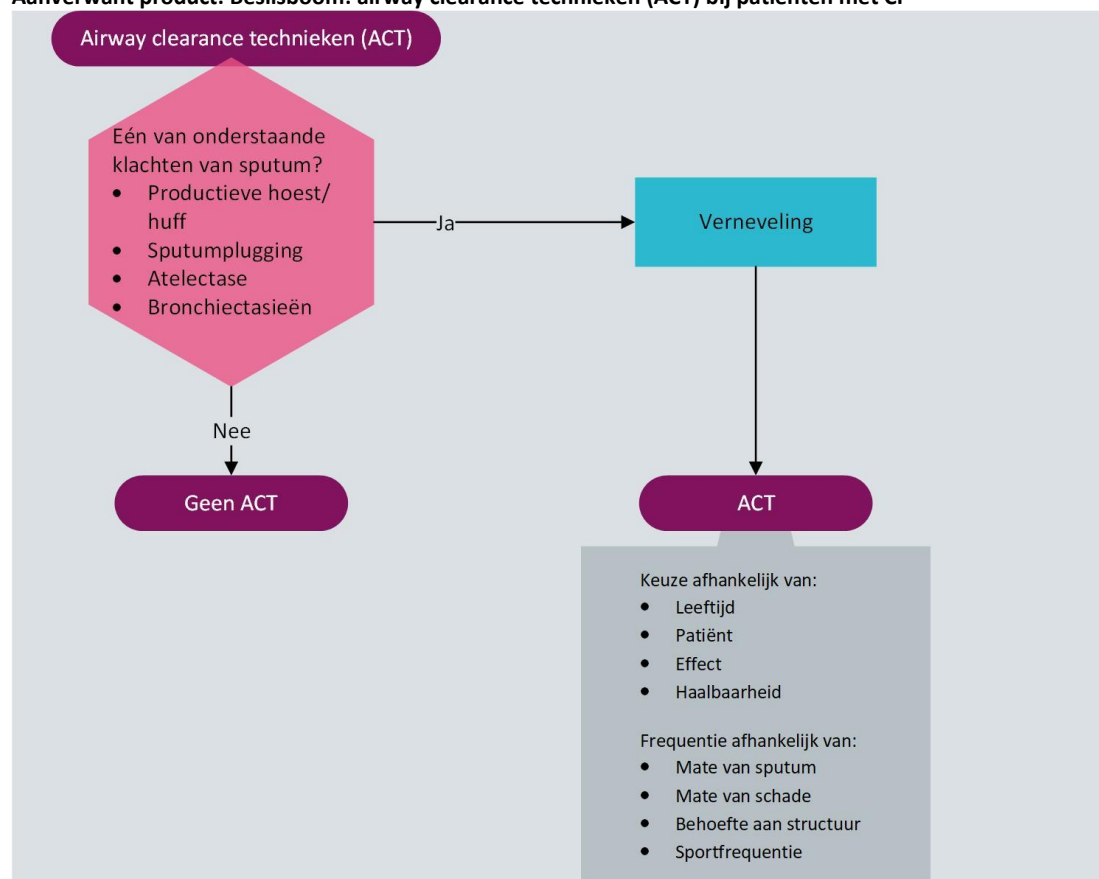
Morrison L, Innes S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 4;5:CD006842. doi:10.1002/14651858.CD006842.pub4.

Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 24;1:CD011231. doi: 10.1002/14651858.CD011231.pub2.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Module 29. ACT	NVK en NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK en NVALT (in overleg met (kinder)fysiotherapeuten in CF centra)	-

Aanverwant product: Beslisboom: airway clearance technieken (ACT) bij patiënten met CF



Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten
en Tuberculose

Initiatiefnemende verenigingen

NB1: Dit stroomschema hoort bij de module 'Airway clearance technieken' van Kwaliteitsstandaard Cystic Fibrosis. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.



**Federatie
Medisch
Specialisten**

Ontwikkeld door het
Kennisinstituut van de Federatie
Medisch Specialisten

©2019 Versie 0.1 (02-05-2019)

Module 23 Inspanningstest

Uitgangsvragen

1. Welke inspanningstest moet worden toegepast bij welke patiëntselectie?
2. Met welke frequentie moeten inspanningstesten bij patiënten met CF worden toegepast?
3. Wat is het algemene advies omtrent bewegen bij patiënten met CF?

Inleiding

Vanuit de internationale standaarden wordt voorgeschreven om regelmatig inspanningstesten uit te voeren bij patiënten met CF. Het wordt gebruikt voor evaluatie van functionele limitaties en trends en ter objectivering van inspannings-gerelateerde symptomen.

Inspanningstesten bij patiënten met CF worden met name uitgevoerd in de CF-centra. Tussen deze CF-centra is een variatie zichtbaar in keuze voor en frequentie van inspanningstesten. In het kader van vergelijkbare observaties binnen individuele patiënten, tussen patiëntengroepen en tussen CF-centra streeft de Nederlandse werkgroep fysiotherapeuten CF-centra (NWFCF) naar een uniform beleid voor het uitvoeren van inspanningstesten. Naast bovengenoemde voordelen kunnen deze data dan tevens gebruikt worden voor researchdoeleinden.

Fysiotherapeutische ondersteuning in de thuissituatie

Bewegen en het volgen van een actieve levensstijl hebben positieve effecten op de gezondheid. Dat geldt zeker voor mensen met CF (Radtke, 2017).

Voldoende bewegen bevordert en onderhoudt het inspanningsvermogen, zorgt voor het behoud van gewrichtsmobiliteit, optimaliseert spierkracht en spiermassa en helpt bij het klaren van de luchtwegen. Botontkalking, dat bij CF vaker voorkomt, wordt door fysieke belasting tegengegaan. Bovendien is fysiek trainen ondersteunend bij het reguleren van de glucosespiegel, wat van belang is bij de aanwezigheid van CF Related Diabetes (CFRD) (Beaudoin, 2017).

De (kinder)fysiotherapeuten in de CF-centra adviseren patiënten over de vormen van bewegen en sport op iedere leeftijd. Het is goed om, in samenspraak met de patiënt, te bekijken welke vorm van bewegen en/of sport bij iedere individuele patiënt (-situatie) past en hoe dit in het dagelijks leven op een haalbare manier gerealiseerd kan worden. Elke patiënt met CF wordt geadviseerd om -indien mogelijk- minimaal aan de norm van Beweegrichtlijnen 2017 te voldoen (Gezondheidsraad, 2017).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten en voorspellende waarden van een inspanningstest door de fysiotherapeut meerdere keren per jaar vergeleken met één of geen inspanningstest bij patiënten met CF?

- P** (Patiënten): patiënten met CF;
I (Interventie): alle types inspanningstesten meerdere keren per jaar;
C (Comparison): geen inspanningstest of eens per jaar no exercise test;
O (Outcomes): voorspellende waarden; Kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 05 april 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische literatuur reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials over de vergelijking tussen twee of meer typen inspanningstesten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 81 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische literatuur reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials over een vergelijking in frequentie van inspanningstesten bij patiënten met CF. Op basis van titel en abstract werden in nul studies geselecteerd.

Nul aantal onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

Beschikbare onderbouwing voor de keuze van inspanningstesten zijn enkel te vinden in consensus statements en op het niveau van 'expert opinion'. Hiervoor is het 'Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis', opgesteld door een internationaal samengestelde Exercise Working Group (EWG) van de Europese Cystic Fibrosis Society (ECFS), de meest gedegen bron van ondersteuning (Hebestreit, 2015). Tevens is de Nederlandse Werkgroep Fysiotherapeuten CF-Centra (NWFCF) actief geweest in het komen tot overeenstemming over de toe te passen testen en de te hanteren frequentie van het meten van inspanningsvermogen bij patiënten met CF.

Afname van inspanningsvermogen is geassocieerd met reductie van zowel longfunctie als van overleving. Het toepassen van reguliere inspanningstesten wordt als essentieel onderdeel van de diagnostische routine voorgeschreven.

Als gouden standaard voor het testen van inspanningsvermogen geldt: Het toepassen van een progressieve belastingtest met ademgasanalyse, gebruik makend van een fiets-ergometer of op een loopband (Balady, 2010; European Respiratory Society, 1997; American Thoracic Society, 2003).

In overeenstemming met de Europese Standaard wordt door de EWG aanbevolen om jaarlijks het inspanningsvermogen te meten met behulp van een naar omstandigheden optimale inspanningstest. Tevens geeft de Europese standaard aan, dat de frequentie ook bepaald wordt door de ziekteprogressie. Dit biedt dus ruimte voor individuele variatie in de frequentie van het toepassen van inspanningstesten. Cardio-Pulmonary Exercise Testing (CPET), in de vorm van het uitvoeren van een progressieve belastingtest met ademgas-analyse en gebruik makend van het Godfrey protocol, geniet hierbij de voorkeur (Godfrey, 1971).

Indien de omstandigheden het uitvoeren van volledige CPET niet toelaten en/of wanneer er behoefte is aan een meer functionele dan een fysiologische maat, wordt gezocht naar een optimale keuze uit de door de EWG voorgestelde testmethoden. Hierbij heeft, bij volwassen patiënten met CF, de Modified Shuttle Test (MST) de voorkeur. De MST is een ziekte-specifieke test, die bewezen betrouwbaar, valide en sensitief is gebleken voor volwassen patiënten met CF (Bradley, 2000; Bradley, 1999). Voor volwassen patiënten met CF, waarvan de longfunctie (FEV₁) kleiner of gelijk is dan 67% van voorspeld, zijn ziekte-specifieke referentiewaarden beschikbaar (Doeleman, 2016). Bij volwassen, niet-ventilatoir gelimiteerde, patiënten (FEV₁ > 67% pred.) wordt in dat geval (volledige CPET niet toepasbaar) bij voorkeur gekozen voor een progressieve belastingtest volgens het Godfrey-protocol, zonder ademgas analyse. Het omslagpunt van 67%

FEV₁ wordt gehanteerd, omdat dit het scheidingspunt is van ventilatoire limitatie. Vanuit pragmatisch oogpunt kan gekozen worden voor 70% FEV₁ als punt van scheiding.

Alternatieve veldtesten zijn de zes-minuten wandel test (6 MWT) (met name bij patiënten die op de wachtlijst voor longtransplantatie (LoTx) staan of voor LoTx screening komen), de shuttle Run Test of de drie minuten step-test. Voor de Nederlandse situatie is het mogelijk om bij kinderen voor het Fitkids Treadmill Test (FTT) te kiezen. Deze is op elk type loopband uit te voeren en er zijn Nederlandse Normwaarden voorhanden (Kotte, 2015; Kotte, 2016).

Er is door de NWFCF een beslisboom (zie aanverwant product) ontwikkeld die behulpzaam is bij het bepalen of, en zo ja hoe, men kan afwijken van de aanbevolen frequentie.

Aanbevelingen

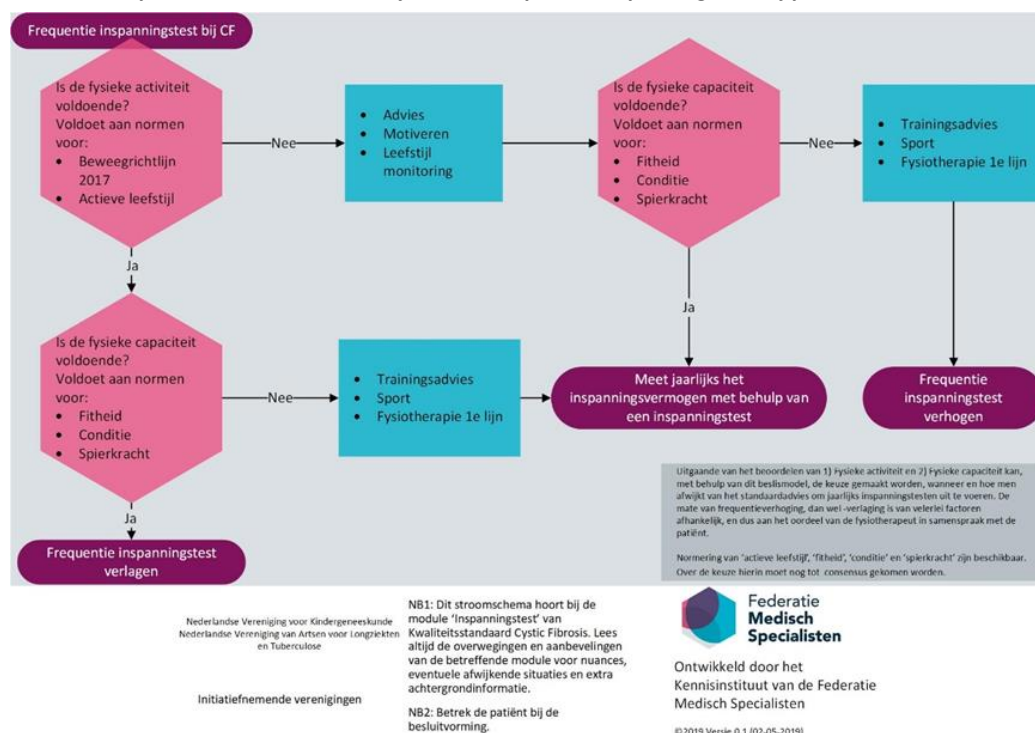
Beoordeel, indien mogelijk, jaarlijks zowel het inspanningsvermogen als fysieke activiteit in het dagelijks leven. Indien meting geïndiceerd is, bepaal het inspanningsvermogen jaarlijks (vanaf een leeftijd van 5 jaar), of kies een afwijkend patroon volgens de beslisboom (aanverwant product).

- Gebruik bij voorkeur Cardio-Pulmonary Exercise Testing (CPET), met behulp van het Godfrey-protocol.
- Overweeg als alternatief, indien het Godfrey-protocol niet uitvoerbaar of toepasbaar blijkt:
 - Godfrey protocol zonder ademgas analyse, met puls-oxymetrie.
 - Bruce protocol.
 - Modified Shuttle Test.

Adviseer als fysiotherapeut van het CF-centrum de patiënt over optimaal sporten en bewegen en over de geschikte (combinatie van) oefeningen en activiteiten die haalbaar zijn in het dagelijks leven.

Indien nodig ondersteunt een fysiotherapeut in de directe woonomgeving de begeleiding.

Aanverwant product: Beslisboom: afwijken van frequentie inspanningstest bij patiënten met CF



Literatuur

- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):211-77. Review. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 15;1451-2.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
- Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. Combined Exercise Training Improves Glycemic Control in Adult with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2017 Feb;49(2):231-237. doi: 10.1249/MSS.0000000000001104.
- Bradley J.M. , Moran F. Physical training for cystic fibrosis *Cochrane Database Syst Rev*, 1 (2008), 10.1002/14651858.CD002768.pub2
- Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest*. 2000 Jun;117(6):1666-71.
- Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1999 May;54(5):437-9.
- Doeleman WR, Takken T, Bronsveld I, Hulzebos EH. Relationship between lung function and Modified Shuttle Test performance in adult patients with cystic fibrosis: a cross-sectional, retrospective study. *Physiotherapy*. 2016 Jun;102(2):184-8. doi: 10.1016/j.physio.2015.10.015.
- ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1997 Nov;10(11):2662-89. Review. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest*. 2000 Jun;117(6):1666-71. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1999 May;54(5):437-9.
- Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol*. 1996 Aug;22(2):85-9.
- Godfrey S, Davies CT, Wozniak E, Barnes CA. Cardio-respiratory response to exercise in normal children. *Clin Sci*. 1971 May;40(5):419-31.
- Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, Karila C, Lands LC, Lowman JD, Swisher A, Urquhart DS; European Cystic Fibrosis Exercise Working Group. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration*. 2015;90(4):332-51. doi: 10.1159/000439057.
- Kotte EM, DE Groot JF, Bongers BC, Winkler AM, Takken T. Validity and Reproducibility of a New Treadmill Protocol: The Fitkids Treadmill Test. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Oct;47(10):2241-7.
- Kotte EM, de Groot JF, Bongers BC, Winkler AM, Takken T. Fitkids Treadmill Test: Age- and Sex-Related Normative Values in Dutch Children and Adolescents. *Phys Ther*. 2016 Nov;96(11):1764-1772.
- Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1997 Mar;52(3):291-3.
- Nixon P.A. , Orenstein D.M., Kelsey S.F., Doershuk C.F. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis *N Engl J Med*, 327 (1992), pp. 1785-1788
- Normen voor Gezond Bewegen, Gezondheidsraad, Den Haag, 2017
<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/08/22/beweegrichtlijnen-2017>

Radtke T, Faro A, Wong J, Boehler A, Benden C. Exercise testing in pediatric lung transplant candidates with cystic fibrosis. *Pediatr Transplant*. 2011 May;15(3):294-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01471.x.

Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. *Cochrane*, November 2017. Physical training to improve exercise capacity in people with cystic fibrosis.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Inspannings-test	NVK/NVALT	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVK/NVALT (in overleg met fysiotherapeuten in CF-centra)	-

Module 24 Psychosociale zorg bij CF

Uitgangsvragen

1. Wie komt er in aanmerking voor psychosociale zorg en wanneer? (indicatie)?
2. Welke zorg omvat psychosociale zorg bij CF? (diagnostiek en behandeling)?
3. Welke algemene aanbevelingen voor behandel- en expertisecentra zijn nodig voor verbetering van kwaliteit van psychosociale zorg bij CF?

Inleiding

Deze module beschrijft de benodigde inhoud van psychosociale zorg voor kinderen en volwassenen met CF. De module bestaat uit uitgangsvragen en aanbevelingen met toelichting en onderbouwing. Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, zoals bijvoorbeeld voorkeuren van patiënten, beschikbaarheid van speciale expertise en kennis, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties en/of kosten. In deze module werd de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vond een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende mogelijkheden. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met al deze overwegingen.

Wat verstaan we onder psychosociale zorg bij CF?

Onder psychosociale zorg bij CF verstaan we alle zorg ten aanzien van diagnostiek, preventie en behandeling van psychosociale klachten bij mensen met CF.

Noodzaak psychosociale zorg bij chronische somatische aandoeningen

Een lichamelijke ziekte of intensieve medische behandeling kan het leven ingrijpend verstoren. Niet alleen op somatisch gebied, maar ook op psychisch, sociaal en maatschappelijk vlak (Borrell-Carrió, 2004). Patiënten ervaren vaak gevoelens van onzekerheid, machteloosheid, angst, woede, eenzaamheid, twijfel, onbegrip, frustratie en zorg. Het zijn natuurlijke en veelvoorkomende reacties op ziek zijn. Ook kunnen er problemen ontstaan op het gebied van maatschappelijk functioneren, zingeving, werk, slaap, relatie en seksualiteit. Patiënten moeten het hoofd bieden aan onzekerheid over de toekomst, veranderingen in relaties (afhankelijkheid van anderen, veranderde rolpatronen, seksualiteit) en in maatschappelijke rollen (maatschappelijke positie, arbeid, financiële positie).

Uit onderzoek blijkt dat mensen met psychosociale klachten door hun ziekte (Muther, 2018):

- een aanmerkelijk lagere kwaliteit van leven ervaren;
- meer moeite hebben met het nemen van beslissingen over behandeling en zorg,;
- zich minder houden aan behandelingsvoorschriften (hierbij is er vaak een relatie tussen therapietrouw en relatie met angst en lagere kwaliteit van leven; een recente studie liet een verband zien tussen depressieve klachten van ouders en significant hogere therapie-ontrouw ten aanzien van de therapie bij kinderen met CF (Barker, 2016);
- vaker medische zorg zoeken (leidend tot hogere zorgkosten) en minder tevreden zijn met de medische zorg die ze ontvangen.

Uitdagingen bij CF kunnen worden uitvergroot tijdens de adolescentie, wat een hoog risico periode is voor zowel de fysieke als de psychische gezondheid. Tijdens de adolescentie gaat de longfunctie vaak achteruit en het aantal longexacerbaties en ziekenhuisopnames zijn vaak verhoogd (van den Branden, 2012).

In het algemeen komen psychische stoornissen vaker voor bij mensen met een somatische ziekte (NIVEL, 2012). Dit geldt zowel voor mensen die zich aan het begin van het zorgtraject bevinden en net een diagnose hebben ontvangen, als voor mensen die langer in het zorgtraject zitten of chronisch ziek zijn. Ook voor naasten is het moeilijk om met de onzekerheid of veranderingen om te gaan (VWS, 2015).

Psychosociale zorg maakt onlosmakelijk deel uit van de patiëntenzorg

Psychosociale zorg draagt bij aan de verbetering van zowel het lichamelijk als psychisch, sociaal en maatschappelijk welbevinden en daarmee de kwaliteit van leven van de patiënt en diens naasten. En wat zeer belangrijk is: psychische klachten bij zowel patiënten als ouders van patiënten zijn geassocieerd met verminderde longfunctie (Ploessl, 2014), lagere BMI (Snell, 2014), slechtere therapietrouw (Smith, 2010; Hilliard, 2015), verminderde gezondheidgerelateerde quality of life (Riekert, 2017), verhoogd aantal ziekenhuisopnames en verhoogde zorgkosten (Snell, 2014).

Zoeken en selecteren

De aanbevelingen in deze module zijn gebaseerd op:

- 1) De ECFS-richtlijn voor CF (Castellani, 2018).
- 2) Literatuursearch en analyse gericht op specifieke psychosociale problematiek bij CF.
- 3) Kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij chronische somatische aandoeningen
- 4) Expert opinie leden werkgroep psychosociale zorg bij CF.

Om een deel van de tweede uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verschillende types behandelingen bij psychosociale problematiek (specifiek bij angst, depressie, aanpassingsproblematiek, vermoeidheid en/of rouw) bij mensen met CF en hun familie?

- | | |
|-------------------------|--|
| P (Patiënten): | Cystic Fibrosis patiënten en familie (ouders, partners, broertjes en zusjes) en naasten; |
| I (Interventie); | psychologische of psychosociale interventies cq behandelingen; CGT (Cognitieve Gedragstherapie), ACT (Acceptance and Commitment Therapy), MBCT (Mindfulness Based Cognitive Therapy) en MBSR (Mindfulness Based Stress Reduction), PST (Problem Solving Therapy), FT (Family Therapy), MST (Multisystemic Therapy), gericht op angst, depressie, vermoeidheid, aanpassingsproblematiek en/of rouw; |
| C (Comparison): | ander type behandeling of geen behandeling; |
| O (Outcomes): | mate van angst, depressie, vermoeidheid, rouw, aanpassingsproblematiek en kwaliteit van leven en andere PROMS. |

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en PsychINFO is op 14 februari 2018 met relevante zoektermen gezocht naar (mogelijk) systematische reviews, (mogelijk) gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), en overige designs vanaf 1998. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 197 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies met een vergelijkend karakter met een psychosociale behandeling gericht op angst,

depressie, vermoeidheid, aanpassingsproblematiek of rouw bij CF patiënten of hun familie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Eén systematische literatuurreview en één gerandomiseerde gecontroleerde studie is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De Cochrane systematische literatuurreview van Goldbeck (2014) beschrijft meerdere types interventies. In totaal werden 16 studies geïnccludeerd met 556 deelnemers.

Voor deze uitgangsvraag zijn slechts drie van de studies geïnccludeerd en apart beschreven die voldeden aan de selectiecriteria.

De types interventies waren ingedeeld in:

1. Cognitieve Gedragstherapie.
2. Cognitieve therapie.
3. Familie systeem of systemische therapie.
4. Psychodynamische therapie.
5. Overige interventies.

De conclusie van de literatuur review (Goldbeck, 2014) waren:

Er is op dit moment onvoldoende bewijs voor specifieke psychologische interventies of benaderingen om mensen met CF en hun verzorgers te ondersteunen, maar er zijn wel veelbelovende studies. Er is meer onderzoek nodig naar de verschillende interventies om elk type interventie te ondersteunen/bewijzen, met name multicenter studies met grotere aantallen patiënten.

Korte beschrijving van enkele interventies

1. Cognitieve gedragstherapie gericht op psychosociale aanpassingsproblemen

Ten aanzien van de ziektebeleving, eenzaamheid, sociale ondersteuning en zelfredzaamheid werd geen statistisch significant verschil over tijd gezien tussen de groep met kinderen die cognitieve gedragstherapie gericht op psychosociale aanpassingsproblemen ontvingen vergeleken met regulier zorg (Christian, 2010).

In een onderzoek van Moola (2017) werd met een evidence-based cognitief gedragstherapeutisch begeleidingsprogramma voor zorggevers aan kinderen met CF, inzichten in de complexe psychosociale levens van deze zorggevers besproken in de context van de literatuur. Cognitieve counseling gedragstherapie zou volgens dit onderzoek moeten worden toegepast bij de routine klinische zorg voor mensen met CF; het zou moeten worden beschouwd als een methode om het vermogen tot verlenen van zorg te vergroten bij de mensen die zorg verlenen bij CF.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten ziektebeleving, eenzaamheid, sociale ondersteuning en zelfredzaamheid is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'redelijk'.

Ten aanzien van cognitieve counseling gedragstherapie voor zorggevers is de bewijskracht “redelijk tot goed”, daar er met andere chronische ziekten evidence based cognitieve gedragstherapeutische counseling programma’s zijn ontwikkeld die ook zeer waarschijnlijk bij CF toepasbaar zijn.

2. Cognitieve therapie

Cognitieve therapie gericht op het verbeteren van therapietrouw valt buiten de scope van deze uitgangsvraag. Er was één studie (Knudson, 2017) in de categorie cognitieve therapie rondom orgaantransplantatie. In een RCT werd een beslishulp voor patiënten die een longtransplantatie overwegen vergeleken met standaard zorg bij 149 volwassenen met een follow-up van één jaar. Alle deelnemers kregen een educatieve sessie en informatie (geschreven en digitaal) over de doorverwijzing, de risico’s en voor- en nadelen van een longtransplantatie via de CF behandelaar en/of CF-centrum.

De interventiegroep ontving daarnaast een papieren en digitale beslishulp:

<http://decisionaid.ohri.ca/decaids.html>. Relevante uitkomstmaten waren kennis en realistische verwachtingen.

2.1 Kennis (beslishulp rondom orgaantransplantatie)

Vandemheen (2009) beschrijft dat het inzetten van een beslishulp rondom orgaantransplantatie (cognitieve therapie) bij volwassenen met CF resulteert in significant betere kennis bij de patiënt na drie weken vergeleken met reguliere zorg inclusief een informatiepakket en informatiebijeenkomst.

2.2 Realistische verwachtingen (beslishulp rondom orgaantransplantatie)

Vandemheen (2009) beschrijft dat het inzetten van een beslishulp rondom orgaantransplantatie (cognitieve therapie) bij volwassenen met CF resulteert in significant betere realistische verwachtingen bij de patiënt na drie weken en een significante verbetering geeft in verandering van de verwachtingen vergeleken met reguliere zorg inclusief een informatiepakket en informatiebijeenkomst.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kennis en verwachtingen is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE ‘laag’.

3. Familietherapie of systemische therapie

Er was één relevante studie (Chernoff, 2002) in de categorie familietherapie. Binnen een RCT met moeders met kinderen met verschillende chronische ziekten, waaronder CF werd een niet geplande subgroep geanalyseerd met 13 CF patiënten. Een community-based ondersteuningsprogramma werd vergeleken met het verstrekken van een contact telefoonnummer van een ervaren moeder. Het programma duurde 15 maanden en werd uitgevoerd door een duo van een getrainde netwerk moeder en een kind *life* specialist. Het programma bestond uit zeven huisbezoeken, tweewekelijkse telefoongesprekken en drie speciale familiebijeenkomsten. Er was een follow-up duur van één jaar. Angst bij de moeder was de belangrijkste uitkomstmaat.

3.1 Angst bij moeders (familietherapie)

Chernoff (2002) vond geen statistisch significant verschil over tijd en tussen de groep met moeders die familietherapie ondergingen vergeleken met de controlegroep op angst.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten angst is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: selectie bias, ongeplande subgroepanalyse) en het geringe aantal patiënten en wijd betrouwbaarheidsinterval (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

4. Psychodynamische therapie

Er werden geen psychodynamische interventies gevonden.

5. Overige interventies

De overige interventies waren de volgende: biofeedback assisted breathing re-training versus biofeedback assisted relaxation training; massage therapie; muziektherapie; zelf-hypnose; thuis telemedicine voor transplantatie kandidaten en dans/bewegingstherapie. Dit waren allen studies met kleine aantallen patiënten en de typen interventies vallen niet binnen de inclusiecriteria van deze uitgangsvraag.

Na het verschijnen van deze Cochrane review is er één relevante studie (Knudsen, 2017) over coaching gevonden die voldoet aan de inclusiecriteria. Er lijkt wel een aantal lopende relevante onderzoeken te zijn die zijn gepresenteerd op congressen (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Knudsen (2017) beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde studie in volwassen CF patiënten (18 tot 30 jaar). De interventie bestond uit maximaal 10 individuele face-to-face of telefonische *life coaching* sessies (overlapt met de principes van motivational interviewing) gedurende een jaar en werd vergeleken met reguliere zorg. In de evidencetabel staat de inhoud van de interventie uitgebreider beschreven. In de studie waren de primaire uitkomsten met name gefocust op de haalbaarheid en implementeerbaarheid van een dergelijke interventie. De relevante secundaire uitkomstmaten voor deze literatuuranalyse waren depressie (*Major Depression Inventory* en *Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale*), kwaliteit van leven (CFQ-R) en zelfvertrouwen (*Generalized Self-Efficacy scale*). In totaal werden 40 patiënten geïnccludeerd, waarvan 50% voortijdig uitviel.

Knudsen (2017) vond geen statistisch significant verschil over tijd en tussen de groep met volwassenen die coaching ontvingen vergeleken met reguliere zorg op de gebieden depressie, kwaliteit van leven en zelfvertrouwen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten depressie, kwaliteit van leven en zelfvertrouwen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: veel uitval) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'laag'.

Bewijsvoering algemeen

De richtlijn van Quittner (2016) baseert het bewijs voor interventies grotendeels op bestaande richtlijnen en studies in een niet-CF populatie en de studies uit de systematische literatuurreview van Goldbeck (2014).

De ECFS richtlijn (Castellani, 2018) doet aanbevelingen voor een breed aantal onderwerpen rondom psychosociale ondersteuning gebaseerd op bestaande richtlijnen, tekstboeken en niet origineel onderzoek. Observationeel onderzoek en beschrijvende reviews over onder andere therapietrouwbevordering, het communiceren van de CF diagnose en eetproblemen worden geciteerd.

Conclusies

Redelijk GRADE	Er is onvoldoende bewijs dat cognitieve gedragstherapie gericht op psychosociale aanpassingsproblemen resulteert in een verbetering van ziektebeleving, eenzaamheid, sociale ondersteuning en zelfredzaamheid bij schoolgaande kinderen van 8 tot 12 jaar oud met CF vergeleken met reguliere zorg, maar studies naar cognitieve gedragstherapie bij chronische ziekten in het algemeen zijn positief. Ten aanzien van cognitieve counseling gedragstherapie voor zorggevers is de bewijskracht “redelijk tot goed”, daar er met andere chronische ziekten evidence based cognitieve gedragstherapeutische counseling programma’s zijn ontwikkeld die ook zeer waarschijnlijk bij CF toepasbaar zijn. <i>Bronnen: (Christian, 2006; Moola, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende bewijs dat familietherapie angst bij moeders van kinderen met CF kan verminderen vergeleken met een controlegroep. <i>Bronnen: (Chernoff, 2002)</i>
Laag GRADE	Er is onvoldoende bewijs dat Coaching een positief effect heeft op depressie, kwaliteit van leven en zelfvertrouwen bij volwassenen met CF vergeleken met reguliere zorg. <i>Bronnen: (Knudsen, 2017)</i>

Overwegingen

Psychosociale problematiek bij CF

Bij CF ervaren zowel patiënten als hun zorgverleners vergelijkbare problematiek als bij chronische ziekten in het algemeen, zoals vermoeidheid, stress, burn-out klachten, acceptatieproblematiek, rouw, omgaan met onzekerheid, angst en somberheid.

In 2014 is er specifiek onderzoek gedaan naar de symptomen van depressie en angst bij mensen met CF (vanaf 12 jaar) en de ouders van CF-patiënten (0 tot 18 jaar). In deze studie in negen landen (de TIDES studie: Quittner, 2014) zijn meer dan 6.000 patiënten met CF in de leeftijd vanaf 12 jaar en meer dan 4.000 ouders gescreend op angst en depressie. De resultaten tonen aan dat depressie en vooral angst verhoogd zijn bij patiënten met CF en bij ouders van kinderen met CF. De gevonden verhoogde scores waren twee tot drie keer de gerapporteerde waarden vergeleken met de normale bevolking.

Angst en depressie bleken van negatieve invloed op de kwaliteit van leven en de therapietrouw. In reactie daarop heeft het International Committee on Mental Health (ECFS) internationale richtlijnen gepubliceerd over preventie, screening en behandeling van depressie en angst bij CF. De aanbevelingen van de internationale richtlijnen worden overgenomen in deze module.

Psychosociale zorg bij CF omvat op hoofdlijnen de volgende zaken

- **Preventie:**
 1. Voorlichting geven: informatie over CF, de diagnostiek, behandeling en de mogelijkheden hoe om te gaan met deze aandoening.
 2. Het proactief signaleren van:

- distress;
 - de psychologische impact van de ziekte op het dagelijks leven;
 - zelfmanagement en therapietrouw;
 - de balans tussen werk/ school/ leven/ ontspanning;
 - steun van het netwerk/ familie;
 - het signaleren van de psychologische impact van de ziekte op het systeem/ familie als ook zorgen binnen het systeem/ familie;
 - (sub)klinische psychische problematiek;
 - voedings- of eetproblemen;
 - problemen ten aanzien van bewegen en activiteit;
 - problemen op gebied van seksualiteit en sociale participatie;
 - praktische problemen ten aanzien van de zorgbelasting en coping met CF;
 - behoefte aan gespecialiseerde zorg voor bovengenoemde.
3. Het focussen op veerkracht (resilience).

- **Screening:**

Patiënten met CF ouder dan 12 jaar en ouders van kinderen met CF wordt minimaal één keer per jaar gevraagd om screeningsvragenlijsten in te vullen.

- zie International Committee on Mental Health-richtlijn (ICMH) met betrekking tot de screening van angst en depressie als onderdeel van CF-zorg.

- **Advies en behandeling**

- Als uit screening en/of gestructureerd interview (consult) verhoogde scores van angst/depressie of andere psychosociale problemen naar voren komen bij de patiënt of ouders van kinderen, dan ontvangen zij verdere begeleiding en advies. Het CF-team (psycholoog en/of maatschappelijke werker) kan vervolgens aanvullende diagnostiek en behandeling adviseren. Dit kan zowel binnen het ziekenhuis plaatsvinden als extern in de eigen regio. Dit vindt plaats in overleg met de patiënt en diens naasten.
- Nabespreking consult om hulp te bieden bij de verwerking van informatie door zorgverleners.
- Beslissingsondersteuning geven bij behandelkeuzes.

Ondersteuning bij de transitie van jongeren op de volwassenenzorg:

Goede begeleiding aan de jongere en ouder(s) en gecombineerde transitieconsulten met kinder- en volwassenenzorgverlener zijn onderdeel van een goed protocol voor gestructureerde voorbereiding van de transitie. Psychologische ondersteuning is hierbij van belang. Het CF-centrum ziet erop toe dat (een goede voorbereiding op) transitie van kinderzorg naar volwassenenzorg plaatsvindt. Hierbij staat voorop dat de patiënt zelf bij alle beslissingen een belangrijke rol heeft. De daadwerkelijke transitie naar de volwassenenzorg vindt plaats in overleg met de ouders en het kind.

Zie ook www.opeigenbenen.nu. Dit betreft een wetenschappelijk onderbouwd protocol om transitie te begeleiden.

Werkwijze

In het kader van proactief signaleren van problematiek en de behoefte aan zorg hiervoor vindt er in overleg met de patiënt in principe jaarlijks een semigestructureerd gesprek plaats met de maatschappelijk werker en/of psycholoog.

Aanvullend aan het gesprek neemt de zorgverlener hiertoe gestandaardiseerde vragenlijsten af.

Als de patiënt is opgenomen, dan wordt er een gesprek met de maatschappelijk werker en/of psycholoog aangeboden in de kliniek.

Semigestructureerd gesprek

Een semigestructureerd gesprek tijdens het jaarlijkse 'groot onderzoek' duurt ongeveer drie kwartier en heeft als doel goed in beeld te krijgen hoe het met het kind met CF, de ouder(s) en brusjes of volwassen CF-patiënt gaat.

De maatschappelijk werker en/of psycholoog stelt voornamelijk open vragen over de volgende onderwerpen op grond van de mentale en psychische gezondheid:

- de psychologische impact van de ziekte op het dagelijks leven en op het systeem/familie;
- zelfmanagement en therapietrouw;
- de balans tussen werk/ school/ leven/ ontspanning;
- steun van en zorgen binnen het netwerk/ familie;
- voorbereiden op de transitie van kinderzorg naar volwassenzorg;

Aanvullend op het gesprek worden de uitkomsten van de vragenlijsten besproken.

Screeningsinstrumenten

Er zijn veel gestandaardiseerde screeningsinstrumenten gericht op uiteenlopende psychische problematiek. Voor deze module is gekozen om de ICMH richtlijnen aan te houden en ten minste één keer per jaar in ieder CF-centrum te screenen op angst en depressie bij alle volwassen patiënten met CF en kinderen met CF van 12 tot 17 jaar.

Vaak wordt uitgebreider gescreend en worden ook andere lijsten of meerdere lijsten gebruikt dan in de aanbevelingen weergegeven, maar daar is geen internationale consensus over. De Europese ICMH richtlijn wordt aangehouden.

Waarom de PHQ en GAD?

De PHQ-9 voor screening van depressie en de GAD-7 voor screening van angst zijn gevalideerde vragenlijsten die wereldwijd vertaald zijn. Ze zijn bovendien gratis beschikbaar.

Download handleidingen via [ECFS Mental Health, www.ecfs.eu/mental-health-in](https://ecfs.eu/mental-health-in-CF) CF, en screeningslijsten via www.phqscreeners.com.

Situationeel screenen: longtransplantatie

Tijdens de medische screening voor het longtransplantatietraject ondergaat de patiënt (protocollair) ook een psychosociale screening. Er vindt altijd een semigestructureerd gesprek plaats met de maatschappelijk werker en op indicatie ook met de psycholoog.

Aan alle patiënten met CF vanaf 16 jaar die op de wachtlijst staan voor LoTX (longtransplantatie) wordt door maatschappelijk werk aanvullende begeleiding door middel van extra voorlichting en/of een andere vorm van psychosociale ondersteuning aangeboden. De periode loopt vanaf het moment van wachtlijstplaatsing tot minimaal een jaar na de transplantatie. Na een longtransplantatie wordt er na 1,3,6 en 12 maanden een screening aangeboden op angst-, depressie- en stressklachten (trauma, PTSD) die gerelateerd zijn aan het transplantatietraject.

Bij ouders van de adolescent of jongvolwassene met CF wordt door de maatschappelijk werker getoetst of er behoefte is aan extra voorlichting of een andere vorm van psychosociale ondersteuning.

Wordt er angst of depressie gesignaleerd of andere psychosociale problematiek, dan wordt de psycholoog betrokken. Dit kan ook ten aller tijde op verzoek van de patiënt.

Behandeling

Behandeling is gericht op stressreductie en het anders leren omgaan met de ziekte, door aanpassingen in gedrag, emoties en cognities middels gestructureerde en op wetenschappelijke modellen gestoelde interventies.

Het doel van de behandeling stellen zorgverlener en patiënt (bij kinderen ook de ouders) samen vast. Mogelijke doelen zijn: angstreductie, anders om leren gaan met de ziekte, verbeteren van de stemming, versterken van gezondheidsvaardigheden zoals bijvoorbeeld therapietrouw.

Behandelmethoden

Eén of meer technieken, werkwijzen of therapieën kunnen worden ingezet bij de behandeling van psychosociale problematiek bij CF;

- cognitieve gedragstherapie, bijvoorbeeld Acceptance and Commitment Therapy (ACT);
- mindfulness, bijvoorbeeld Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) of Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT);
- ontspanningstechnieken;
- rationeel emotieve therapie (RET);
- motivational interviewing;
- systeemgerichte therapie (familietherapie);
- kortdurende oplossingsgerichte therapie;
- Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR);
- Mediatetherapie.

Ondersteuning bij de transitie van jongeren op de volwassenenzorg:

Goede begeleiding aan de jongere en ouder(s) en gecombineerde transitieconsulten met kind- en volwassenenzorgverlener zijn onderdeel van een goed protocol voor gestructureerde voorbereiding van de transitie. Psychologische ondersteuning is hierbij van belang. Het CF-centrum ziet erop toe dat (een goede voorbereiding op) transitie van kindzorg naar volwassenenzorg plaatsvindt. Hierbij is van belang dat de patiënt zelf bij alle beslissingen een belangrijke rol heeft. De daadwerkelijke transitie naar de volwassenenzorg vindt plaats in overleg met de ouders, het kind en het CF-centrum.

Zie ook www.opeigenbenen.nu. Dit betreft een wetenschappelijk onderbouwd protocol om transitie te begeleiden.

Organisatie van psychosociale zorg

Organisatie en waarborging van de implementatie van de ICMH guidelines met betrekking tot psychosociale zorg:

- Binnen het CF-centrum zijn de ICMH guidelines voldoende ingebed en de zorg- en verwijzingspaden in kaart gebracht vóór de aanvang van screening.
- Deze implementatie richt zich op de volgende onderdelen:
 1. De maatschappelijk werker/en of psycholoog zijn de aangewezen zorgverleners binnen het CF-centrum met expertise in psychosociale zorg en primair verantwoordelijk voor de implementatie en uitvoering van de ICMH guidelines .
 2. Het is aanbevolen om gebruik te maken van aanvullend educatiemateriaal, beschikbaar via https://www.ecfs.eu/mental-health-in_CF.
 3. Er is een overzicht beschikbaar met mogelijke verwijzingen voor psychosociale zorg binnen het ziekenhuis en daarbuiten.

- Kortdurende oplossingsgerichte therapie;
- Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR);
- Mediatetherapie.

Er dient vooraf een zorgprotocol te zijn indien er sprake is van suïcidale gedachten en een positieve screening op het risico tot zelfdoding (vraag 9 op de PHQ-9) bij patiënten en/of ouders/verzorgers. De betreffende maatschappelijk werker/psycholoog van het CF-centrum is verantwoordelijk voor de inschatting van de ernst van de screening, dan wel verantwoordelijk om hier expertise bij te betrekken, bv in de vorm van een consult bij de (kinder)psychiater en overleg met de huisarts.

Aanbevelingen

1. Indicatie

Zowel kinderen als volwassenen met CF dienen op ieder moment in het zorgtraject toegang te hebben tot psychosociale zorg. Wanneer het om kinderen gaat, geldt dit ook voor de ouders/verzorgers en broertjes en zusjes van het kind met CF.

2.1 Welke zorg omvat psychosociale zorg bij CF?

In overleg met de patiënt vindt in principe jaarlijks een semigestructureerd gesprek plaats met de maatschappelijk werker en/of de psycholoog van het CF-centrum gekoppeld aan het jaarlijkse 'groot onderzoek'. Vragenlijsten hebben hierbij een ondersteunende rol.

De begeleiding bestaat uit:

- Preventie van psychosociale problematiek.
- Screening op psychosociale problematiek.
- Behandeling van psychosociale problematiek.

2.2. Transitie van jongeren op de volwassenenzorg

Maak vanaf de leeftijd van 12 jaar een op maat gesneden transitieplan van jongeren naar volwassenenzorg voor iedere individuele patiënt, waarbij rekening wordt gehouden met het ontwikkelingsniveau en de mogelijkheden.

3.1 Vastleggen zorgaanbod

Het expertisecentrum heeft duidelijk vastgelegd welk psychosociaal zorgaanbod door welke zorgverleners geboden wordt en deze informatie is terug te vinden voor zowel de patiënten als zorgverleners.

3.2 Vastleggen zorginhoud.

Er vindt altijd registratie plaats van de psychosociale problematiek en factoren die hierop van invloed zijn. Dit helpt inzicht in de problematiek te vergroten en deze op gestructureerde wijze te blijven volgen.

Literatuur

- Abbott J, Havermans T, Jarvholm S, Landau E, Prins Y, Smrekar U, Staab D, Verity L, Verkleij M; ECFS Mental Health Working Group. Mental Health screening in cystic fibrosis centres across Europe. *J Cyst Fibros*. 2019 Mar;18(2):299-303. doi: 10.1016/j.jcf.2018.09.003. Epub 2018 Sep 27.
- Barker DH, Quittner AL. Parental depression and pancreatic enzymes adherence in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016; 137: e20152296. PubMed PMID: 26738883; PubMed Central PMCID: PMC4732358.

- Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med*. 2004;2(6):576-82.
- Brugman, E., Reijneveld, S.A., Verhulst, F.C. et al. Identification and Management of Psychosocial Problems by Preventive Child Health Care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(4):462-469. doi:10.1001/archpedi.155.4.462
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Chernoff, R.G., Ireys, H.T., DeVet, K.A. and Kim, Y.J. A randomized, controlled trial of a community-based support program for families of children with chronic illness: pediatric outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Jun;156(6):533-9.
- Christian, B.J. Building life skills for children with cystic fibrosis: effectiveness of an intervention. *Nurs Res*. 2006 Sep-Oct;55(5):300-7.
- Christian, B.J., Pearce, P.F., Roberson, A.J. and Rothwell E. It's a small, small world: data collection strategies for research with children and adolescents. *J Pediatr Nurs*. 2010 Jun;25(3):202-14. doi: 10.1016/j.pedn.2009.01.003.
- ECFS. Informatie brochure Depressie, angst en cystic fibrosis gids voor hulpverleners.
- Goldbeck, L., Fidika, A., Herle, M. and Quittner, A.L. Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 18;(6):CD003148. doi: 10.1002/14651858.CD003148.pub3.
- Hilliard ME, Eakin ME, Borrelli B, et al. Medication beliefs mediate between depressive symptoms and medication adherence in cystic fibrosis. *Health Psychol* 2015;34:496–504. doi:10.1037/hea0000136
- Knudsen, K.B., Pressler, T., Mortensen, L.H., Jarden, M. et al. Coach to cope: feasibility of a life coaching program for young adults with cystic fibrosis. *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11: 1613–1623. Published online 2017 Sep 21. doi: 10.2147/PPA.S141267
- Mheen, van de, K.L., O'Connor, A., Bell, S.C., Freitag, A. et al. Randomized trial of a decision aid for patients with cystic fibrosis considering lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;180(8):761–8.
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport & Federatie Medisch Specialisten. Kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij somatische ziekten. <https://www.nvvc.nl/Richtlijnen/Concept%20Kwaliteitsstandaard%20Psychosociale%20zorg%20bij%20somatische%20ziekte.pdf>
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Rapport Psychosociale zorg voor patiënten met ingrijpende somatische aandoeningen, Den Haag, 2015.
- Moola FJ, Henry LA, Huynh E, Stacey JA, Faulkner GE. They know it's safe - they know what to expect from that face: perceptions towards a cognitive-behavioural counselling programme among caregivers of children with cystic fibrosis. *J Clin Nurs*. 2017 Oct;26(19-20):2932-2943. doi: 10.1111/jocn.13622.
- Muther EF et al. Overcoming psychosocial challenges in cystic fibrosis: Promoting resilience; review; *pediatric pulmonology* 2018
- Nederlands Instituut van Psychologen. Beroepscode psychologen. <https://www.psynip.nl/uw-beroep/beroepsethiek/beroepscode/respect-vertrouwelijkheid/> Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL). Ontwikkelingen in de zorg voor chronisch zieken. Utrecht, 2012
- Ploessl C, Pettit RS, Donaldson J. Prevalence of depression and antidepressant therapy use in a pediatric cystic fibrosis population. *Ann Pharmacother* 2014;48:488–93. doi:10.1177/1060028013514846
- Quittner, A.L., Abbott, J., Georgiopoulos, A.M., Goldbeck, L. et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis

- Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016 Jan;71(1):26-34. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488.
- Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest 2007;132:231–7. 10.1378/chest.06-2474
- Smith BA, Modi AC, Quittner AL, et al. Depressive symptoms in children with cystic fibrosis and parents and its effects on adherence to airway clearance. Pediatr Pulmonol 2010;45:756–63. 10.1002/ppul.21238
- Snell C, Fernandes S, Bujoreanu IS, et al. Depression, illness severity, and healthcare utilization in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2014;49:1177–81. 10.1002/ppul.22990
- VandenBranden SL, McMullen A, Schechter MS, et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2012; 47: 135– 143. PubMed PMID: WOS: 000299035500005.
- Vandemheen KL, O'Connor A, Bell SC, Freitag A, Bye P, Jeanneret A, Berthiaume Y, Randomized trial of a decision aid for patients with cystic fibrosis considering lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Oct 15;180(8):761-8. doi: 10.1164/rccm.200903-0421OC.
- Verkleij M, de Winter D, Hurley MA, Abbott J. Implementing the International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis (ICMH) guidelines: Screening accuracy and referral-treatment pathways. J Cyst Fibros. 2018 Nov;17(6):821-827. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.005.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Psychosociale zorg	NCFS	2020	2023	Eens in de drie jaar	NCFS	-

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze standaard is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2023 wordt bepaald of de modules van deze standaard nog actueel zijn. De geldigheid van de standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Module 25 Organisatie en kwaliteit van zorg

Uitgangsvraag

1. Op welke wijze kan de zorg voor mensen met CF *in het CF-centrum* het beste worden georganiseerd?
 - 1.1 *Welke behandelsetting is nodig voor optimale kwaliteit van zorg voor mensen met CF?*
 - 1.2 *Welke disciplines dienen minimaal vertegenwoordigd te zijn in een CF-team?*
 - 1.3 *Hoe is het CF-centrum bereikbaar voor vragen?*
 - 1.4 *Hoe is de reguliere follow-up georganiseerd?*
 - 1.5 *Hoe voert het CF-centrum het kruisinfectiepreventiebeleid uit?*
 - 1.6 *Welke afspraken hanteert het CF-centrum rondom opnames en hoe informeert het centrum de patiënt hier over?*
 - 1.7 *Hoe regelt het CF-centrum de transitie van zorg van kind naar volwassene?*
 - 1.8 *Op welke manier communiceert het CF-centrum met de patiënt over niet-regulier zorg?*
 - 1.9 *Op welke wijze biedt het CF-centrum mogelijkheden voor E-health?*
 - 1.10 *Welke mogelijkheden biedt het centrum voor deelname van patiënten aan wetenschappelijk onderzoek?*
2. Op welke wijze kan de zorg voor mensen met CF *in de thuissituatie* het beste worden georganiseerd?
 - 2.1 *Wie is verantwoordelijk voor de coördinatie van de zorg in de thuissituatie?*
 - 2.2 *Hoe worden voedingsadviezen in de thuissituatie gecoördineerd?*
 - 2.3 *Hoe wordt een efficiënte inhalatie van medicijnen in de thuissituatie gewaarborgd?*
 - 2.4 *Wie geeft welke fysiotherapeutische adviezen in de thuissituatie?*
 - 2.5 *Hoe verloopt de organisatie van intraveneuze behandeling in de thuissituatie?*
 - 2.6 *Hoe verloopt de organisatie van sonde/PEG-voeding in de thuissituatie?*
 - 2.7 *Hoe verloopt de organisatie van de toediening van extra zuurstof in de thuissituatie?*
 - 2.8 *Hoe verloopt de organisatie van non-invasieve beademing in de thuissituatie?*
 - 2.9 *Hoe verloopt de organisatie van insuline toediening en bloedsuikermonitoring in de thuissituatie?*
 - 2.10 *Hoe verloopt de organisatie van de psychosociale zorg in de thuissituatie?*
3. Hoe wordt de kwaliteit van de zorg in het CF-centrum getoetst?

Inleiding

De Europese Cystic Fibrosis Society (ECFS) zet zich al jaren in voor het bevorderen van kwalitatief hoogwaardige zorg aan mensen met Cystic Fibrosis (CF) en heeft zogenoemde “Standards of Care” gepubliceerd in 2005 (Kerem, 2005) en 2014. De laatste versie bevatte drie onderdelen, namelijk “Vereisten voor het CF-centrum” (Conway, 2014), “Goede zorg” (Smyth, 2014) en “Bevorderen van kwaliteit in de CF-zorg” (Stern, 2014). In maart 2018 is een revisie van de “Goede zorg” (best practices; Castellani, 2018) gepubliceerd. In deze documenten zijn normen vastgesteld door een brede groep van behandelaars met medewerking van patiënten vertegenwoordigers via CF Europe. Voor de Nederlandse situatie zijn veel van deze normen overgenomen in de Indicatorengids Cystic Fibrosis (Zorginstituut, 2017), de Kwaliteitscriteria vanuit patiënten perspectief voor het NCFS-keurmerk (NCFS, 2012) en de diverse modules in de huidige Kwaliteitstandaard.

De module is opgebouwd uit meerdere onderdelen: de organisatie van zorg in het CF-centrum, in de thuissituatie en de toetsing van de kwaliteit van de zorg.

Bij CF kan meer of minder intensieve zorg nodig zijn die in het ziekenhuis, maar ook in de thuissituatie plaats vindt.

In overleg met de behandelaars van het CF-centrum worden afspraken gemaakt over de dagelijkse zorg die nodig en haalbaar is in de thuissituatie. Uiteraard is de inhoud en uitvoering van die zorg op de individuele situatie afgestemd en afhankelijk van de leeftijd, de mate en het verloop van de ziekteverschijnselen, de voorkeuren van de patiënt en zijn omgeving.

Een regelmatige evaluatie van de zorg in de thuissituatie tussen patiënten en behandelaars is essentieel om optimale behandeling in de thuissituatie na te streven. De optelsom van de tijd die wordt besteed of zou moeten worden besteed aan de verschillende onderdelen van de dagelijkse zorg kan soms oplopen tot enkele uren per dag. Een open bespreking van de haalbaarheid van de voorgestelde behandeladviezen dient een vast onderdeel van de gesprekken tussen patiënten en behandelaars te zijn.

Behandelaars en patiënten werken samen om de kwaliteit van de zorg voor mensen met CF continu te verbeteren. Door het opstellen van richtlijnen, protocollen en deze kwaliteitsstandaard wordt de inhoud van de zorg zo veel mogelijk beschreven. Behandelaars zullen de zorg echter altijd in overleg moeten afstemmen met de individuele patiënt in zijn of haar situatie. Dit is in toenemende mate nodig gezien de verandering van het ziektebeeld sinds de introductie van CFTR-modulatoren. Meer dan ooit tevoren is maatwerk nodig. Met behulp van gegevens over de behandeling van patiënten uit de Nederlandse CF Registratie en resultaten van enquêtes onder patiënten kan de zorg worden geëvalueerd en getoetst. Hieruit worden verbeterpunten geïdentificeerd die in de zorg worden geïmplementeerd. Op deze wijze ontstaat een continue cyclus van verbetering waarbij alle betrokkenen zijn gebaat.

Op ziekenhuisniveau hebben alle ziekenhuizen, waar de CF-centra deel van uitmaken, een eigen kwaliteitsbeleid op ziekenhuisniveau om de zorg voor patiënten in dat betreffende ziekenhuis te monitoren en te verbeteren. Toetsing (accreditering) door onafhankelijke instanties maakt daar deel van uit (bijvoorbeeld NIAZ/Qmentum of JCI). Laboratoria en ondersteunende afdelingen in ziekenhuizen moeten voldoen aan accreditatie eisen zoals ISO-normering.

Op het niveau van behandelaars worden afzonderlijke vakgroepen van medisch specialisten in de ziekenhuizen door hun beroepsgroep iedere vijf jaar getoetst door middel van visitaties door vakgenoten. Medische en paramedische behandelaars volgen onder andere scholingsactiviteiten om hun registratie te behouden.

Methode

De uitgangsvragen zijn door de NCFS ter toetsing voorgelegd aan mensen met CF en ouders van kinderen met CF. De aanbevelingen in deze module zijn gebaseerd op de eerder genoemde ECFS publicaties. Bij een oriënterende literatuursearch zijn geen andere relevante publicaties gevonden, dan die al in de genoemde richtlijnen zijn verwerkt.

Overwegingen

1.1 Behandeling

Cystic Fibrosis is een zeldzame, complexe erfelijke aandoening die gepaard gaat met een beperkte levensverwachting. Inbreng van (medische en paramedische) specialistische kennis in de behandeling is daarom onontbeerlijk. Daarnaast blijkt er in Nederland sprake te zijn van een afname van het aantal nieuwe patiënten per jaar. Onderzoek heeft aangetoond dat de prognose van patiënten beter is wanneer de behandeling plaats vindt in een gespecialiseerd CF-Centrum ten opzichte van behandeling buiten een dergelijk centrum (Mahaveda, 1998; Johnson, 2003). Dit heeft ertoe geleid dat zowel in de Verenigde Staten als in Europa geleidelijk centralisatie van zorg heeft plaats gevonden. Huidige internationale consensus-rapporten geven aan dat iedere patiënt met CF in een centrum dient te worden behandeld. Een CF-centrum biedt aan minimaal

50 kinderen of volwassenen chronische zorg. Het streven is tenminste 100 mensen met CF per centrum (*Stern, 2014; Bell, 2008; CF UK, Trust, 2011*).

1.2 CF-team

De zorg voor mensen met CF in een CF-centrum is multidisciplinair, omdat bij CF diverse orgaansystemen betrokken zijn en CF voor de patiënt en zijn omgeving ingrijpende psychosociale en maatschappelijke gevolgen heeft. De behandelaars vormen samen een gespecialiseerd team. Het CF-team bestaat minimaal uit een (kinder-)longarts (meestal hoofdbehandelaar), kinder-MDL-arts, KNO-arts, CF-verpleegkundig specialist/CF-consulent/CF-verpleegkundige, (kinder-) fysiotherapeut, (kinder-)diëtist, medisch maatschappelijk werker, psycholoog, medisch microbioloog, ziekenhuisapotheker, database manager en secretaresse. De rollen en werkgebieden van de CF-teamleden zijn beschreven in de “ECFS Standards of care: framework for the CF centre” (Conway, 2014).

Om voldoende ervaring en deskundigheid op te kunnen bouwen, behoren de zorg en de behandeling van patiënten met Cystic Fibrosis tot de dagelijkse werkzaamheden van de teamleden. De teamleden nemen deel aan scholing en/of congresbezoek om hun kennis over CF op het vereiste niveau te houden.

Het CF-team heeft een vast moment in de week waarop patiënten in multidisciplinair verband besproken worden.

Afdelingsverpleegkundigen hebben specifieke ervaring en deskundigheid met betrekking tot Cystic Fibrosis en intraveneuze behandeling.

Naast het “CF-team” zijn expertise en bijstand van andere disciplines indien nodig aanwezig of te raadplegen, met name op het gebied van MDL voor volwassenen, diabetologie, chirurgie, klinische genetica, KNO, radiologie, seksuologie, cardiologie, transplantatiegeneeskunde, stomaverpleegkunde en ziekenhuishygiëne en specifiek voor volwassenen gastro-enterologie, internist, fertiliteit en obstetrie.

1.3 Bereikbaarheid CF-centrum

Het CF-centrum dient 24 uur per dag bereikbaar te zijn voor de patiënt. De CF-verpleegkundige/verpleegkundig specialist is tijdens kantooruren het eerste aanspreekpunt. De (kinder-)longarts van het CF-centrum is 24 uur per dag bereikbaar voor overleg, zowel voor patiënten als voor medische en paramedische collegae. Het CF-centrum geeft informatie over het telefoonnummer en emailadres waarop het centrum bereikbaar is en verschaft informatie over de antwoordtermijn voor vragen van patiënten.

1.4 Reguliere follow-up

In principe wordt iedere patiënt met CF minimaal eenmaal in de drie maanden gezien of vaker indien nodig. Dit ten behoeve van controles, bespreking van conditie en behandeling en voor verder overleg met de diverse disciplines, al naar gelang de zorgvraag en noodzaak (Castellani, 2018). Minimaal eenmaal per jaar vindt een uitgebreid onderzoek plaats in het CF-centrum (Castellani, 2018). Indien de patiënt dat wenst kunnen ook deels consulten via een teleconsult plaats vinden, mits adequaat beveiligd volgens de geldende standaarden. Bij patiënten met “milde ziekteverschijnselen” kan in overleg de frequentie van de controles en de polikliniekbezoeken minder zijn.

Uitslagen van longfunctie, laboratoriumwaarden, persoonlijke medicatie en behandelvoorschriften zijn online in een beveiligde omgeving en op een gebruiksvriendelijke manier in te zien voor de patiënt.

Het CF-centrum verschaft informatie over de termijn waarbinnen de uitslagen van (diagnostisch) onderzoek en de jaarlijkse (uitgebreide) controle met de patiënt worden besproken.

1.5 Kruisinfectiepreventiebeleid

Een CF-centrum heeft een apart poliklinisch, multidisciplinair spreekuur voor mensen met CF. In verband met het risico op kruisbesmetting geef het centrum adequate informatie en zijn er voorzieningen om het zogenoemde kruisinfectiepreventie (KIP) beleid, voorheen vaak “segregatiebeleid” genoemd, uit te voeren (Saiman 2004, NCFS, 2013).

1.6 Beleid rondom opnames

Bij opname bespreekt de CF-verpleegkundige/verpleegkundig specialist vooraf de verwachtingen en planning met de patiënt. De patiënt ontvangt schriftelijke en/of digitale informatie.

Afspraken over het segregatiebeleid tijdens opname dienen helder te zijn voor alle betrokkenen. Er bestaan eenduidige protocollen voor toediening van medicatie. Afdelingsverpleegkundigen zijn geschoold en hebben ervaring met het toedienen van intraveneuze medicatie bij mensen met CF. Daarnaast is personeel op de afdeling op de hoogte van andere medicatie die kan worden gebruikt door patiënten met CF, zoals specifieke vernevelingen en andere vormen van medicatie voor CF.

De hoofdbehandelaar heeft tijdens opname tenminste wekelijks contact met de patiënt.

De inrichting van de ruimtes en de faciliteiten sluiten aan bij de behoeften en mogelijkheden van de patiënt: het CF-centrum biedt bij een opname voldoende voorzieningen (Internet, fitness/bewegingsapparatuur) zonder meerkosten aan op de kamer van een patiënt met CF. Het is voor familie of naasten van mensen met CF mogelijk om in of nabij het CF-centrum te overnachten. Het CF-centrum beschikt over rooming-in faciliteiten. Indien men van een hotel gebruik maakt, zijn de kosten voor eigen rekening.

Bij ontslag zijn er schriftelijke afspraken over de medicatie die thuis wordt voortgezet.

1.7 Transitiebeleid

In een CF-centrum werken de teams voor kinderen en volwassenen intensief met elkaar samen. Dit houdt onder meer in dat gezorgd is voor een soepel verlopende overgang (transitie) van zorg van het kindercentrum naar de zorg voor volwassenen. Dit transitiebeleid is vastgelegd en inzichtelijk voor patiënten en ouders. Daarnaast worden kinderen met CF en hun ouders door het CF-centrum begeleid in het traject naar zelfstandigheid.

1.8 Communicatie over niet-reguliere (complementaire) zorg

Complementaire zorg is aanvullende zorg, die gegeven wordt naast de reguliere zorg die het CF-centrum biedt. Complementaire zorg gaat uit van een holistische benadering waarbij de zorg de lichamelijke, emotionele, mentale, spirituele en sociale behoeften omvat. Complementaire zorg kan vermindering geven van klachten zoals pijn, misselijkheid, braken, angst, vermoeidheid en slaapproblemen. Daarnaast richt complementaire zorg zich vooral op het bevorderen van ontspanning en comfort. Naast complementaire zorg bestaan diverse soorten complementaire of alternatieve therapieën. Veel mensen met CF maken gebruik van complementaire zorg / alternatieve therapieën. Patiënten geven aan dat zij dit vaak niet met hun behandelaar bespreken, omdat zij de indruk hebben dat die hier niet voor open zouden staan.

1.9 E-health

Indien patiënten dat wensen (en de situatie het toelaat) kunnen zij gebruik maken van een teleconsult via videoconferencing, mits dit aan de privacy-eisen voldoet. Diverse apps en hulpmiddelen om zo'n consult te ondersteunen zijn beschikbaar en in ontwikkeling (bijvoorbeeld meting van hartslag en ademfrequentie, longfunctiemeting, bloedsuikermeting of auscultatie van de longen).

1.10 Deelname wetenschappelijk onderzoek

Artsen zijn op de hoogte van mogelijke onderzoeken waar mensen met CF in Nederland aan mee kunnen doen en informeren hun patiënten hierover, indien gewenst. Voor participatie in wetenschappelijk onderzoek (multicentrische trials) is een effectieve infrastructuur aanwezig. Een CF-centrum dient te beschikken over een researchverpleegkundige of voor de deelname aan een gewenst onderzoek door te verwijzen naar een ander centrum.

2.1 Verantwoordelijkheden voor de coördinatie van de zorg in de thuissituatie

Patiënten en ouders hebben uiteraard zelf een verantwoordelijkheid bij de uitvoering van de dagelijkse (be)handelingen. De CF-verpleegkundig specialist/CF-Verpleegkundige/CF-consulent van het CF-centrum is verantwoordelijk voor de coördinatie van de medische behandeling en het eerste aanspreekpunt voor de patiënt en ouders. Deze functionaris heeft overzicht over de zorg in de thuissituatie en coördineert waar nodig de afspraken tussen het CF-centrum en de zorg in de thuissituatie.

2.2 Coördinatie voedingsadviezen in de thuissituatie

Bij de meeste mensen met CF is voeding een aandachtspunt. Veel mensen met CF gebruiken pancreasenzymen om de vertering en opname van vetten te bevorderen bij de maaltijd en tussendoortjes. De diëtisten van het CF-centrum adviseren over de benodigde hoeveelheid pancreasenzymen en de hoeveelheid calorieën, eiwitten, vetten en koolhydraten die wenselijk zijn om een goede voedingstoestand te bereiken en te behouden. Patiënten bekijken, in overleg met de diëtiste, hoe dit in het dagelijks leven op een haalbare manier gerealiseerd kan worden. Mensen met CF hebben vaak extra vet-oplosbare vitamines A, D, en E, en soms K nodig.

2.3 Waarborging efficiënte inhalatie van medicijnen in de thuissituatie

Afhankelijk van de leeftijd en de ziekteverschijnselen kan dagelijkse verneveling nodig zijn met slijmverdunders en/of antibiotica. Voorbereiden, vernevelen (soms met meerdere medicijnen en meerdere vernevelapparaten), schoonmaken van de apparatuur en dit alles soms meerdere keren per dag vraagt veel tijd, discipline en keuzes om deze behandelingen in het dagelijkse ritme een plaats te geven.

De behandelaars in de CF-centra schrijven de medicijnen voor in combinatie met specifieke vernevelaars, die verschillend kunnen zijn per medicijn en worden vergoed door de zorgverzekeraars (zie module inhalatieantibiotica). De voorgeschreven combinatie van medicatie en vernevelaar is van belang voor een efficiënte verneveling en bevordering van optimale therapietrouw. Voor optimale therapietrouw is het van belang dat vernevelingen zoveel mogelijk in één vernevelaar kunnen worden gebruikt en dat deze vernevelaar handig is in gebruik. Vernevelingen voor patiënten met CF kunnen oplopen tot drie verschillende medicijnen per dag en tot vijf verschillende soorten per maand. Efficiëntie is daarom van het grootste belang om fouten te voorkomen en redelijke therapietrouw te kunnen verwachten.

De CF-centra zijn verantwoordelijk voor de juiste instructie en monitoring van het gebruik van de medicijnen en de bijbehorende apparatuur, inclusief reinigingsinstructies. Eerste instructie dient door het centrum plaats te vinden. Regelmatige controle (tenminste jaarlijks) dient plaats te vinden en kan worden uitbesteed aan de leverancier van de medicijnen en/of vernevelaars.

De verantwoordelijkheid voor het onderhoud en kwaliteit van de apparaten ligt bij de leverancier. De apparaten moeten 100% functioneren voor een goede medicijnafgifte.

Patiënten met CF moeten te allen tijde nieuwe apparaten krijgen en geen gebruikt leenapparaat, in verband met mogelijke kruisbesmetting. Tijdens klinische opnames gebruiken patiënten zoveel mogelijk hun eigen vernevelapparaat.

2.4 Organisatie van fysiotherapie in de thuissituatie

Bewegen heeft positieve effecten op de gezondheid en dat geldt zeker voor mensen met CF (zie module inspanningstesten).

De (kinder)fysiotherapeuten in de CF-centra adviseren over vormen van bewegen en sport op iedere leeftijd. Het is goed om gezamenlijk te bekijken welke vorm van bewegen of sport bij iedere individuele patiënt past en ook weer in het dagelijks leven op een haalbare manier gerealiseerd kan worden. Begeleiding door een (kinder)fysiotherapeut in de woonomgeving kan een optie zijn.

Bij CF is het erg belangrijk dat de luchtwegen zo schoon mogelijk blijven. Hierbij kunnen diverse Airway Clearance Technieken (ACT) helpen (zie module ACT).

De fysiotherapeuten van alle Nederlandse CF-centra hebben de mogelijkheden voor de behandeling om een goede conditie te behouden bij CF op de website van de NCFS (<https://www.ncfs.nl/leven-met-cf/bewegen>) inzichtelijk gemaakt. De fysiotherapeut in het CF-centrum adviseert over de geschikte (combinatie van) technieken en oefeningen bij iedere individuele patiënt en geeft instructie over de uitvoering, timing en frequentie. Dit wordt soms ondersteund door begeleiding van een fysiotherapeut in de directe woonomgeving. De (kinder)fysiotherapeut van het CF centrum maakt op grond van leeftijd en klachten de keuze voor een (kinder-)fysiotherapeut en onderhoudt contact met deze perifere collega om de juiste kennis en competenties te garanderen.

2.5 Organisatie van intraveneuze behandeling in de thuissituatie

Bij een exacerbatie van de chronische longinfectie is intraveneuze behandeling vaak noodzakelijk. Deze behandeling vereist een klinische opname, maar kan in overleg tussen patiënt en de behandelaars en met goede waarborgen en organisatie ook thuis plaatsvinden, via “klinische zorgdagen in de thuissituatie”. Wanneer dit thuis gebeurt, is het CF-centrum verantwoordelijk voor goede instructie, uitvoering, monitoring en begeleiding van de gehele zorg. Dit kan bij voorkeur gecoördineerd worden door de eigen verpleegkundige van het centrum of als alternatief via een gespecialiseerde organisatie.

Een perifere infuus (meestal in de arm) kan worden aangebracht. In overleg tussen patiënt en arts kan worden besloten om het infuus toe te dienen op een minder kwetsbare en minder pijnlijke manier. Dat kan bijvoorbeeld via een Perifeer Ingebrachte Centrale Catheter (PICC-lijn). De patiënt en iemand uit de naaste omgeving krijgen instructies hoe zij hier thuis mee om moeten gaan. Indien gewenst kan een thuiszorgorganisatie ondersteuning bieden en zijn zij degene die de PICC-lijn weer verwijderen. Een andere manier om antibiotica toe te dienen is via een Port-a Cath (PAC) systeem. Dit systeem kan langer blijven zitten. Een PAC moet iedere vier tot zes weken worden doorgespoten met heparine, in een steriele werkomgeving. Dit kan ook in de thuissituatie worden gedaan door de thuiszorgorganisatie.

Bij sommige intraveneuze antibiotica is het belangrijk om de spiegels in het bloed regelmatig te bepalen. Dit kan in het centrum worden geprikt en gemeten en soms ook via een dried blood spot (DBS) methode in de thuissituatie.

Bij onvoldoende verbetering kan op elk moment worden besloten de behandeling voort te zetten in het ziekenhuis. Soms kunnen patiënten thuis niet voldoende rust nemen of hebben onvoldoende tijd om aan hun gezondheid te werken.

Bij intraveneuze thuisbehandeling kan extra zorg door de diëtist van het centrum of door een fysiotherapeut in de eerste lijn nodig zijn. Een goede communicatie met alle betrokkenen is een vereiste.

2.6 Organisatie sonde/PEG-voeding in de thuissituatie

Soms blijkt het niet mogelijk om met voedingsadviezen en energieverrijkte voeding het lichaamsgewicht, en (bij kinderen) de groei, te handhaven. Dan kan sondevoeding (meestal 's nachts) een oplossing zijn. Dit kan via een neussonde of via de aanleg van een Percutane Endoscopische Gastrostomie (PEG). De instructie van de pomp en het toedienen van de voeding wordt meestal verzorgd door het facilitaire bedrijf of de thuiszorg. Maar vaak zal de monitoring door het CF-centrum worden verzorgd. Dit in nauwe samenwerking met patiënt/ouders en stomaverpleegkundige. De diëtist verzorgt de monitoring van de voeding en groei (gewicht).

2.7 Organisatie zuurstoftoediening in de thuissituatie

Wanneer er sprake is van hypoxie kan het extra zuurstof-suppletie nodig zijn. Dit wordt eerst in het CF-centrum vastgesteld aan de hand van pO_2 en pCO_2 en/of SpO_2 . In de thuissituatie kan de suppletie worden voortgezet. Het CF-centrum maakt afspraken met de leverancier van zuurstof. Dit kunnen grote flessen zijn en kleine, zodat men ook naar buiten kan. Soms wordt gebruik gemaakt van zuurstofconcentrators. In overleg tussen patiënt en behandelaars wordt de individuele keuze gemaakt.

Als patiënten met CF een lagere longfunctie hebben is het van belang dat wordt getest of de zuurstof suppletie voldoende zal zijn bij reizen in een vliegtuig (*fit to fly test*). Het is belangrijk om de patiënt hier goed over te informeren, zodat voldoende zuurstof aanwezig is bij reizen met een vliegtuig.

2.8 Organisatie van non-invasieve beademing in de thuissituatie

In een enkele situatie kan het noodzakelijk zijn dat non-invasieve beademing in de thuissituatie wordt voortgezet, wanneer dat in het ziekenhuis is gestart. De indicatie voor non-invasieve beademing wordt gesteld door de longarts in het CF-centrum en deze zal in overleg met een centrum voor thuisbeademing de zorg regelen, waarbij het Centrum voor Thuisbeademing de zorg in de thuissituatie zal verzorgen.

2.9 Organisatie van insuline toediening en bloedsuikermonitoring in de thuissituatie

De diagnostiek en behandeling van CF-Related Impaired Glucose Tolerance (IGT) en CF Related Diabetes (CFRD) dient plaats te vinden onder supervisie van een arts met ervaring op deze specifieke gebieden. De diabetesverpleegkundige in het CF-centrum geeft mensen met CFRD instructies hoe zij bij zichzelf insuline kunnen toedienen en hoe zij zelf hun bloedsuikers kunnen meten. Dit kan via een druppel bloed of via Continuous Glucose Monitoring. In overleg tussen de arts en de patiënt wordt de meest geschikte methode bepaald. Er zijn patiënten met CF die een insuliepomp nodig hebben omdat insuline toedienen met injecties onvoldoende resultaat heeft. Hoge bloedsuikers gaan vaak gepaard met lagere longfuncties en meer infecties in de longen, waardoor meer schade ontstaat. Hoge bloedsuikers leiden op langere termijn tot schade aan allerlei organen. Goede instelling en goede voeding daarbij is van groot belang. Regelmatige controle bij de diabetesverpleegkundige is noodzakelijk.

Het regulerend effect van fysieke activiteit en inspanning is ook bij CFRD van toepassing. Fysieke activiteit, sport en bewegen zijn daarom, naast medicatie en dieet, belangrijke onderdelen van de behandeling van CFRD. Regelmatige afstemming met de diëtist en fysiotherapeut is gewenst.

2.10 Organisatie van psychosociale zorg in de thuissituatie

In afstemming met de psycholoog en de medisch maatschappelijk werker (MMW) van het CF-centrum kunnen mensen met CF en hun naasten de behoefte aan ondersteuning in de thuissituatie bespreken. Indien mogelijk kunnen de psycholoog/MMW deze hulp faciliteren of helpen zij met doorverwijzen naar adequate psychosociale begeleiding in de eigen regio. Zie ook module Psychosociale Zorg ([link](#))

3.1 Deelname aan CF registratie en uitwisselingsmeetings

CF-centra houden een uitgebreide set gegevens bij over de diagnostiek en behandeling van alle mensen met CF die in het centrum onder behandeling zijn. Deze set patiëntengegevens wordt, met schriftelijke toestemming van de patiënten, jaarlijks geanonimiseerd aangeleverd ten behoeve van de Nederlandse CF Registratie. De NCFS coördineert en beheert de Nederlandse CF Registratie. Onder auspiciën van de Stuurgroep van de Nederlandse CF Registratie, wordt een jaarlijkse rapportage op de website van de NCFS gepubliceerd (www.ncfs.nl) en krijgen centra spiegelinformatie over hun eigen gegevens ten opzichte van landelijke gemiddelden. Daarnaast vinden met vertegenwoordigers van alle CF-centra jaarlijks gezamenlijke uitwisselingsbijeenkomsten plaats, met het doel om de zorg voor mensen met CF te evalueren en te verbeteren. De Nederlandse gegevens worden ook aangeleverd aan de Europese CF Registratie onder auspiciën van de European Cystic Fibrosis Society (ECFS).

3.2 Indicatoren

CF-centra leveren jaarlijks via de Nederlandse CF Registratie gegevens aan.

De organisatie van de zorg en de gezondheidsconditie van de patiënten worden transparant gemaakt door middel van indicatoren. Dit zijn meetbare aspecten van de zorgverlening, die een aanwijzing kunnen geven over de mate van de zorgkwaliteit. De NCFS publiceert de indicatoren van ieder CF-Centrum jaarlijks via het rapport van de CF Registratie, om informatie over de organisatie en kwaliteit inzichtelijk te maken. Deze informatie kan worden gebruikt als:

- keuze-informatie voor patiënten;
- inkoopinformatie voor zorgverzekeraars;
- toezichtinformatie voor de inspectie;
- verbeterinformatie voor behandelaars.

De zorginhoudelijke indicatoren gaan in op de organisatie en kwaliteit van zorg die een CF-centrum levert en richten zich met name op effectiviteit en veiligheid. De indicatoren zijn verbonden aan medische richtlijnen en kwaliteitsstandaarden en zijn ontwikkeld door een indicatorwerkgroep, bestaande uit medisch specialisten en vertegenwoordigers van de NCFS, de ziekenhuizen en zorgverzekeraars. Deze richtlijnen en standaarden worden met regelmaat geactualiseerd omdat het ziektebeeld wezenlijk aan het veranderen is; de variatie in zorgbehoefte tussen patiënten zal toenemen. De huidige zorginhoudelijke indicatoren zijn gericht op de minimale voorwaarden voor een CF-centrum en de uitgevoerde routinecontroles volgens de richtlijnen. De uitkomstmaten longfunctie en voedingstoestand geven een globale indruk van de gezondheidstoestand van de patiënt. Deze is een resultante van de ernst van de ziekte en van de kwaliteit van de behandeling.

De keuze voor de set indicatoren wordt jaarlijks bevestigd of aangepast door de Stuurgroep Registratie. De indicatoren worden gepresenteerd in het jaarlijkse rapport van de Nederlandse CF Registratie, dat wordt gepubliceerd op de website van de NCFS.

3.3 Beoordeling en feedback vanuit patiënten perspectief

In 2012 is het NCFS-keurmerk geïntroduceerd om de zorg, die door Nederlandse CF-centra wordt verleend aan mensen met CF, te toetsen vanuit het perspectief van mensen met CF en

ouders van kinderen met CF (patiënten perspectief). Het doel van het NCFS-keurmerk was om met een efficiënte keurmerksystematiek bij te dragen aan systematische verbetering van de kwaliteit van de zorg, vanuit het perspectief van mensen met CF en ouders van kinderen met CF.

Belangrijke uitgangspunten waren:

- toetsing van de organisatie en kwaliteit van de multidisciplinaire zorg;
- toetsing vanuit het patiënten perspectief (ervaring, beleving);
- een zo efficiënt mogelijke keurmerkprocedure;
- een zo beperkt mogelijke tijdsinvestering door de CF-centra.

Tussen november 2012 en mei 2015 zijn alle deelnemende centra getoetst aan de kwaliteitscriteria, volgens eenzelfde procedure: na het invullen van online enquêtes door patiënten /ouders en centra heeft een getrainde keurmerkcommissie van patiënten, ouders, CF-verpleegkundigen en vertegenwoordigers van de NCFS het centrum bezocht en diverse gesprekken gevoerd. De commissie heeft na ieder bezoek een rapport met haar bevindingen, conclusies en aanbevelingen opgesteld. Indien aan de vooraf vastgestelde normen (80 procent van kerncriteria en 70 procent van de overige criteria) werd voldaan, werd het NCFS-keurmerk toegekend. Dit heeft geleid tot aantoonbare verbetering van de zorg voor mensen met CF.

In 2016 is een evaluatie uitgevoerd om het keurmerkproces en de kwaliteitscriteria systematisch te evalueren en waar nodig te verbeteren voor een volgende toetsingsronde.

In 2018 is door de overheid en de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU) besloten om de regeldruk in de zorg te verminderen en keurmerken zoveel mogelijk te beperken. De NCFS en de CF-centra hebben geconcludeerd dat het zeer nuttig blijft om feedback te krijgen over de sterke en minder sterke punten van de kwaliteit van de zorg vanuit het perspectief van mensen met CF. Er komt een vervolg in de vorm van een meerjaarlijkse cyclus van beoordeling, feedback en verdere verbetering van de kwaliteit van de zorg vanuit het patiënten perspectief, gecoördineerd door de NCFS.

Aanbevelingen

1.1 Behandeling

Iedere patiënt met CF dient in een gespecialiseerd CF-centrum te worden behandeld.

Een CF-centrum heeft de zorg over tenminste 50 kinderen en/of volwassenen met CF per jaar.

1.2 CF-team

Het CF-team bestaat minimaal uit een (kinder-)longarts (meestal hoofdbehandelaar), kinder-MDL-arts, KNO-arts, CF-verpleegkundig specialist/CF-consulent/CF-verpleegkundige, (kinder-)fysiotherapeut, (kinder-)diëtist, medisch maatschappelijk werker, psycholoog, medisch microbioloog, ziekenhuisapotheker, database manager en secretaresse.

Het CF-team bespreekt patiënten structureel in multidisciplinair verband.

Naast het "CF-team", zijn expertise en bijstand van andere disciplines indien nodig aanwezig of te raadplegen, met name op het gebied van gastro-enterologie voor volwassenen, diabetologie, chirurgie, klinische genetika, KNO, radiologie, seksuologie, cardiologie, transplantatiegeneeskunde, stomaverpleegkunde en ziekenhuishygiëne en specifiek voor volwassenen gastro-enterologie, fertiliteit en obstetrie.

1.3 Bereikbaarheid CF-centrum

Een CF-centrum is 24 uur per dag bereikbaar. De contactgegevens zijn bekend bij patiënten en gemakkelijk vindbaar op de website van het CF-centrum.

1.4 Reguliere follow-up

In overleg tussen de patiënt en het behandelteam wordt de frequentie en de wijze van contact (polikliniekbezoek of teleconsult) afgesproken. Een patiënt met CF heeft jaarlijks een 'groot onderzoek' in het CF-centrum.

Tijdens de poliklinische controles in het centrum vinden de volgende onderzoeken plaats:

- lengte en gewicht;
- sputumkweek of nasopharynxwat of hoestwat of keelwat;
- longfunctiemeting (spirometrie) (vanaf vijf jaar).

Bij het jaarlijkse "groot onderzoek", kunnen hier, in overleg met de patiënt en op indicatie, nog metingen/evaluaties aan worden toegevoegd:

- laboratorium onderzoek;
 - Bloedbeeld, nier en leverfuncties, albumine, glucose, CRP, Serum ijzer, ferritine, Vit A, D (25-OH-vitamine D) en E, HbA1C, APTT, Protrombintijd, IgE totaal, IgE spec A. fumigatus, IgG A. fumigatus.

Bij patiënten ouder dan 10 jaar met een exocriene pancreassufficiëntie: OGTT of GCT.

URINE:

Urine portie op microalbuminurie (ook bij patiënten zonder diabetes)

- lichaamssamenstelling
- beeldvorming van de longen (Röntgenfoto en/of CT-scan/MRI-scan);
- glucose challenge test/OGTT vanaf 10 jaar bij patiënten met een exocriene pancreasinsufficiëntie (link naar module);
- bij leverproblemen abdominale echografie elke 2 jaar (link naar module);
- DEXA-scan;
- KNO-beoordeling;
- beoordeling inspanningsvermogen (link naar module);
- bij kinderen systematische evaluatie door de psycholoog en maatschappelijk werker (link naar module);
- bij volwassenen systematische evaluatie door de maatschappelijk werker (link naar module), zo nodig wordt doorverwezen naar de psycholoog;
- Boven de leeftijd van 40 jaar screening op darmkanker (link naar module).

1.5 Kruisinfectiepreventiebeleid

Het CF-centrum heeft een beleid om kruisinfectie zoveel mogelijk te voorkomen. Dit beleid moet inzichtelijk zijn.

Het CF-centrum informeert patiënten over het kruisinfectiepreventiebeleid en voert dit op de afgesproken wijze uit.

1.6 Beleid rondom opname

Het CF-centrum informeert patiënten van te voren over afspraken en beleid vóór, tijdens en aan het einde van een opname omtrent kruisinfectiepreventiebeleid, medicatie, contact met de hoofdbehandelaar, faciliteiten voor de patiënt en familie.

1.7 Transitiebeleid

Het CF-centrum heeft het beleid rondom transitie zodanig vastgelegd, dat de continuïteit van de zorg is geborgd.

1.8 Communicatie over complementaire zorg

Het CF-centrum zet zich in voor een open communicatie over niet-reguliere zorg.

1.9 E-health

Het CF-centrum biedt elektronische inzage in het patiëntendossier en streeft naar mogelijkheden voor teleconsultatie en bepaalt in samenspraak met de patiënt de inzet hier van.

1.10 Deelname wetenschappelijk onderzoek

Het CF-centrum is lid van het Nederlands CF Trialconsortium.

2.1 Verantwoordelijkheden coördinatie zorg in thuissituatie

De CF-verpleegkundig specialist/CF-verpleegkundige/CF-consulent is namens het CF-centrum verantwoordelijk voor de coördinatie van de medische behandeling en is het eerste aanspreekpunt voor de patiënten bij zorg in de thuissituatie.

2.2 Coördinatie voedingsadviezen in thuissituatie

Het CF-centrum geeft adviezen over de gepersonaliseerde inname van pancreasenzymen (link naar module) en vitamine-preparaten. (link naar module)
De diëtist coördineert de voedingsadviezen 'op maat per patiënt'.

2.3 Waarborging efficiënte inhalatie van medicijnen in de thuissituatie

De CF-verpleegkundige/verpleegkundig specialist is namens het CF-centrum verantwoordelijk voor de juiste instructie en monitoring van het gebruik van de medicijnen en de bijbehorende apparatuur, inclusief reinigingsinstructies. Afstemming met ziekenhuisapotheker of poliklinisch apotheker dient plaats te vinden.

De verantwoordelijkheid voor het onderhoud en kwaliteit van de apparaten ligt bij de leverancier.

2.4 Organisatie van fysiotherapie in de thuissituatie

De fysiotherapeut van het CF-centrum adviseert de patiënt over optimaal bewegen en geschikte (combinatie van) technieken en oefeningen die haalbaar zijn in het dagelijks leven. Indien nodig ondersteunt een fysiotherapeut in de directe woonomgeving de begeleiding.

2.5 Organisatie van intraveneuze behandeling in de thuissituatie

Intraveneuze behandeling van exacerbaties van pulmonale infecties kunnen in overleg zowel klinisch als in de thuissituatie gegeven worden, mits goed georganiseerd en met voldoende waarborgen. In de thuissituatie is de CF-verpleegkundige/verpleegkundig specialist namens het CF-centrum verantwoordelijk voor goede instructie, begeleiding en uitvoering van monitoring en behandeling

2.6 Organisatie sonde/PEG-voeding in de thuissituatie

Bij sonde/PEG-voeding thuis maken de MDL-arts, diëtist en CF-verpleegkundige van het CF-centrum in een gezamenlijk plan afspraken met patiënten over de (verantwoordelijkheid voor) goede instructie en begeleiding.

2.7 Organisatie zuurstoftoediening in de thuissituatie

Bij gebruik van zuurstof thuis maakt de (kinder)longarts van het CF-centrum afspraken met de patiënt over de frequentie van en hoeveelheid extra zuurstof gebruik en de regelmatige meting van het zuurstofgehalte in het bloed.

2.8 Organisatie non-invasieve beademing in de thuissituatie

Bij non-invasieve beademing thuis is het 'Centrum voor Thuisbeademing' verantwoordelijk voor juiste instructie en monitoring.

2.9 Organisatie van insuline toediening en bloedsuikermonitoring in de thuissituatie

De diabetesverpleegkundige namens het CF-centrum geeft adequate informatie over insuline-toediening en monitoring en bepaalt in samenspraak met de (kinder)endocrinoloog en de patiënt het optimale beleid.

De fysiotherapeut en de diëtist van het CF-centrum geven (indien nodig) specifieke adviezen over dieet en bewegen bij CF-gerelateerde diabetes.

2.10 Organisatie van psychosociale zorg in de thuissituatie

De psycholoog en maatschappelijk werker van het CF-centrum bieden desgewenst ondersteuning in de thuissituatie en/of regelen die ondersteuning in de eigen regio. (link naar module)

3. Toetsing van kwaliteit van het CF-centrum

- Het CF-centrum neemt deel aan de Nederlandse CF Registratie en de jaarlijkse uitwisselingsbijeenkomsten;
- Een CF-centrum regelt toestemming van patiënten voor het aanleveren van jaarlijkse gegevens voor de Nederlandse CF Registratie;
- Een CF-centrum neemt deel aan de regelmatige beoordeling- en feedback-rondes in samenwerking met de NCFS.

Literatuur

- Bell S.C., Robinson P.J., Fitzgerald D.A. Cystic Fibrosis Australia, North Ryde, Sydney, NSW, 2113, 2008. Cystic Fibrosis. Standards of Care, Australia.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. J. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Cystic Fibrosis. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, Heijerman H, Lannefors L, Lindblad A, Macek M, Madge S, Moran M, Morrison L, Morton A, Noordhoek J, Sands D, Vertommen A, Peckham D. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cystic Fibrosis. 2014 May;13 Suppl 1:S3-22. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
- Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. Chest. 2003 Jan;123(1):20-7.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibrosis. 2005 Mar;4(1):7-26.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, Lomas DA. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ. 1998 Jun 13;316(7147):1771-5.

- Kwaliteitscriteria zorg voor mensen met CF, NCFS, Baarn 2012.
https://www.ncfs.nl/bestanden/kwaliteitscriteria_zorg_voor_mensen_met_cf.pdf.
- Cystic Fibrosis en segregatiemaatregelen, NCFS, Baarn, 2012,
<https://www.ncfs.nl/bestanden/segregatie.pdf>
- Saiman L, Siegel J. Infection Control in Cystic Fibrosis. Clin Microbiol Rev. 2004 Jan; 17(1): 57–71.
- Sermet-Gaudelus, I., Bianchi, M.L., Garabedian, M., Aris, R.M., Morton, A., Hardin, D.S. et al.
 European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cystic Fibrosis. 2011; 10: S16–23.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cystic Fibrosis. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH, Pressler T, Rault G, Viviani L, Elborn JS, Castellani C. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis. 2014 May;13 Suppl 1:S43-59. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.011.
- Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK UK CF Trust, London, 2011.
<https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/cystic-fibrosis-trust-standards-of-care.ashx?la=en>.
- Indicatorenset Cystic Fibrosis, Uitvraag 'CF-centra' over verslagjaar 2017, Zorginstituut, Diemen, 2017, <https://www.zorginzicht.nl/kwaliteitsinstrumenten/cystic-fibrosis-cf-indicatoren>

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Organisatie van zorg	NCFS	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NCFS en alle andere relevante wetenschappelijke verenigingen	Relevante (internationale) ontwikkelingen

De werkgroep heeft als doel de module periodiek van updates te voorzien. De NCFS is als medehouder van de kwaliteitsstandaard de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze module. De andere aan deze kwaliteitsstandaard deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de standaard delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Aanverwant product - Formularium essentiële CF-specifieke geneesmiddelen

Inhoud	
A. Antibiotica oraal	260
B. Antibiotica intraveneus	265
C. Antimycotica oraal.....	281
D. Antimycotica intraveneus	283
E. Antibiotica ter inhalatie	277
F. Mucolytica	285
G. Gastrointestinaal.....	286
G.1. Pancreasenzymen (PERT)	286
G.2. Vetoplosbare vitamines	287
G.3. Gastro-oesofageale reflux.....	288
G.4. Antiemetica	290
G.5. Obstipatie en Distaal Intestinaal Obstructie Syndroom (DIOS)	291
H. Botten.....	294
I. Hemoptoe	295
J. CF gerelateerde leveraandoeningen	296
K. Immunomodulatoren	296
L. CFTR modulatoren	297

Doel formularium

Het doel van dit CF-formularium is om een overzicht te geven van de geneesmiddelen en de doseringen die bij de behandeling van CF essentieel worden geacht door de werkgroep en hiermee harmonisatie te bewerkstelligen in het voorschrijfgedrag van zorgverleners in de Nederlandse CF-centra. Het formularium dient als ondersteuning voor voorschrijvers bij het kiezen van de gangbare dosering van een geneesmiddel bij CF, waarbij die dosering kan afwijken van de gebruikelijke dosering bij andere indicaties. Het formularium bevat slechts de meest essentiële informatie over de geneesmiddelen, zoals indicatie, dosering en aanpassing bij verminderde nierfunctie of leverfunctiestoornissen. Voor overige relevante informatie bij het voorschrijven aan en monitoren van patiënten wordt verwezen naar de reguliere bronnen, zoals de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Kinderformularium. Dit betreft informatie over bijwerkingen, voorzorgsmaatregelen, et cetera.

Disclaimer

- Er zijn mogelijk voordelen van verlengde perfusie of continu doseren van beta-lactams, fosfomycine en vancomycine bij CF patiënten. Dit wordt in het formularium niet besproken.
- Verschillende indicaties tussen volwassenen en kinderen lijken soms willekeurig. Dit is ingegeven, met name door historie en de praktijk. Het formularium heeft niet gekeken naar dit soort tegenstrijdigheden.

Methode

Bij de ontwikkeling van dit formularium voor essentiële CF-specifieke geneesmiddelen in Nederland zijn als basis de formularia gebruikt uit de richtlijnen *Royal Brompton & Harefield (NHS), Clinical Guidelines Care of adults with cystic fibrosis (2013)* en *Royal Brompton & Harefield (NHS), Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis (2017)*. Deze formularia

zijn aangepast op basis van consensus in de werkgroep en praktijkervaring van de Nederlandse CF-centra. Voor de kinderdoseringen wordt zo veel mogelijk het Kinderformularium gevolgd.

A. Antibiotica oraal

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Ciprofloxacin	Volwassenen 750mg 2dd. Eventueel 1000 mg 2dd. <i>Verminderde nierfunctie</i> Bij GFR 10-30 ml/min: geef normale keerdosis met een interval van 24 uur tussen 2 doses. Kinderen ≥1 maand: 40 mg/kg in 2 dd (max 2000 mg) behandelduur 10-21 dagen	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i> Kinderen <i>P. aeruginosa</i>	Behandeling staken bij eerste tekenen van een ernstige bijwerking, zoals tendinitis en peesruptuur, spierpijn, spierzwakte, gewrichtspijn, gezwollen gewrichten, perifere neuropathie en effecten op het centrale zenuwstelsel.
Clarithromycine	Volwassenen 500 - 1000 mg 2dd Of preparaat met gereguleerde afgifte 500 – 1000 mg 1dd <i>Verminderde nierfunctie</i> Bij GFR 10-30ml/min: 50% van de normale dosis met normaal dosisinterval. Kinderen ≥1 maand: 7,5 mg/kg 2 dd; max. 1000 mg per dag <i>Verminderde nierfunctie</i> Bij GFR 10-30ml/min: 7,5 mg/kg 1dd gedurende max. 14 dagen.	Volwassenen <i>S. aureus</i>; mycoplasma Kinderen Infecties bij CF	Kinderen < 6 mnd: Off-label ≥ 6 mnd: On-label
Clofazimine	Volwassenen 100mg 1dd Kinderen <40kg 50mg 1dd	Niet-tuberculeuze mycobacterie, uitsluitend in overleg met een ervaren microbioloog.	Volwassenen en kinderen: off-label Niet in de handel in Nederland. Import mogelijk, overleg met apotheek over verkrijgbaarheid en levertijd.
Amoxicilline/clavulaanzuur	Volwassenen 500/125 mg 3dd of 875/125mg 2dd. Eventueel 875/125mg 3dd, maximaal 3dd 1000/250mg.	Volwassenen <i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i> (β-lactamase positief), <i>Moraxella catarrhalis</i> Kinderen	

	<i>Verminderde nierfunctie</i> Bij GFR 10-30 ml/min: 875/125mg 2dd Kinderen <40 kg: 50/12,5 mg/kg/dag in 3 doses. Max 3.000/375 mg/dag. Wanneer hogere doses amoxicilline gewenst zijn en tegelijk de hoeveelheid clavulaanzuur beperkt moet blijven, kan het product in verhouding 8:1 gebruikt worden: 60/7,5-80/10 mg/kg/dag in 3 doses. ≥40 kg: 500/125 mg 3dd Wanneer hogere doses amoxicilline gewenst zijn en tegelijk de hoeveelheid clavulaanzuur beperkt moet blijven, kan het product in verhouding 8:1 gebruikt worden: 2000/250 mg/dag in 2 doses. Max 3.000/750 mg/dag in 3 doses.	<i>S. aureus, H. influenzae</i>	Kinderen (4:1): < 2 jaar en > 40/10 mg/kg: off-label, rest: on-label
Cotrimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim)	Volwassenen 960 mg 2dd, eventueel 960mg 3dd <i>Onderhoudsdosering:</i> 960 mg 2dd <i>S. maltophilia:</i> 1440mg 2dd <i>Verminderde nierfunctie</i> Bij GFR <30mL/min: 50% van normale dosering Kinderen ≥1 maand: 15/3 mg/kg/ 2dd <i>Onderhoudsdosering:</i> ≥1 maand: 15/3 mg/kg 2dd ≥1 maand: 15/3 mg/kg 2dd	Volwassenen <i>S. maltophilia, S. aureus, H. influenzae</i> en <i>B. cepacia</i>. Kinderen Voornamelijk bij <i>S. maltophilia</i> en MRSA	In de praktijk wordt naar gelang van de ernst van de <i>S. maltophilia</i> infectie tot 3dd1920mg ('PCP dosering') gedoseerd. Hierbij kan de onderliggende comorbiditeit een rol spelen. Kinderen Bij CF: off-label
Doxycycline	Volwassenen 200mg op dag 1, daarna 100-200 1dd	Volwassenen <i>S. maltophilia, B. cepacia</i> en <i>S. Aureus</i> (MRSA), ook bij de meeste <i>H. influenzae</i>.	

	<i>Onderhoudsdosering:</i> 200mg op dag 1, daarna 100-200 mg 1dd Kinderen ≥ 8 jaar: Startdosering: 5 mg/kg/dag éénmalig Onderhoudsdosering: 5 mg/kg/dag in 1 - 2 doses , max: 200mg/dag	Kinderen Kan bij <i>S. maltophilia</i>, <i>B. cepacia</i> en <i>S. aureus</i> (MRSA)	Kinderen Infecties bij CF: off-label
Ethambutol	Volwassenen 15mg/kg 1dd (max. 1600 mg) (rond af per 400mg) Kinderen ≥1 maand: 15mg/kg 1dd (max. 1600 mg)	Volwassenen <i>M. avium</i> complex. Of: NTM Kinderen NTM	Volwassenen en kinderen NTM: off-label
Flucloxacilline	Volwassenen 500-1000mg 4dd, maximaal 6000mg/dag <i>Onderhoudsdosering:</i> 1000mg 2dd; eventueel 2000mg 2dd Kinderen 50-100 mg/kg/dag in 3-4 doses. maximaal 6000mg/dag	Volwassenen <i>S. aureus</i> Kinderen infecties bij CF	Bij diarree bij hoge doseringen kan de absorptie verminderen, controleer toepassing indien diarree optreedt.
Fusidinezuur	Volwassenen 500mg 3dd Dosis kan worden verdubbeld bij ernstige infecties Kinderen <12 jaar: 25 tot 50 mg/kg/dag in 3 doses ≥12 jaar: 500mg 3dd Behandelduur tenminste 6 dagen	Volwassenen <i>S. aureus</i> Kinderen infecties	Altijd combineren met een ander anti-stafylokokken antibioticum om resistentievorming te voorkomen.
Levofloxacin	Volwassenen 500mg 2dd <i>Verminderde nierfunctie</i> Bij GFR 30-50 ml/min: 30-50 ml/min: normale aanvangsdosis, vervolgens 50% van de normale keerdosis	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Behandeling staken bij eerste tekenen van een ernstige bijwerking, zoals tendinitis en peesruptuur, spierpijn, spierzwakte, gewrichtspijn, gezwollen gewrichten, perifere neuropathie en effecten op het centrale zenuwstelsel.

	Bij GFR 10-30 ml/min: normale aanvangsdosis, vervolgens 25% van de normale keerdosis <i>Dialyse</i> intermitterende hemodialyse, continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie en peritoneale dialyse: normale aanvangsdosis, vervolgens 25% van de normale keerdosis.		
Linezolid	Volwassenen 600 mg 2dd Kinderen <i>Pneumonie:</i> Prematuren Postconceptionele leeftijd < 34 weken postnatale leeftijd < 7 dagen: 20 mg/kg/dag in 2 doses, max 30 mg/kg/dag in 3 doses postnatale leeftijd ≥ 7 dagen: 30 mg/kg/dag in 3 doses a terme neonaat: 30 mg/kg/dag in 3 doses 1 maand tot 12 jaar: 30 mg/kg/dag in 3 doses, max: 1.200mg/dag 12 jaar tot 18 jaar: 1 200 mg/dag in 2 doses Behandelduur: maximaal 28 dagen	Volwassenen Laatste optie bij MRSA of <i>S. aureus</i> bij patiënten die niet hebben gereageerd op conventionele middelen bv. hoge dosering flucloxacilline, rifampicine en fusidinezuur. Kinderen Laatste keuze bij MRSA of <i>S. aureus</i> waarbij patiënten niet hebben gereageerd op conventionele middelen bv. hoge dosering flucloxacilline, rifampicine, fusidinezuur. NTM	Bepaal vóór de behandeling en tijdens de behandeling wekelijks een volledig bloedbeeld. Bij een verwachte behandelduur > 28 dagen en/of herhaaldelijke behandelingen dient de patiënt vooraf een oogheelkundig onderzoek te ondergaan en vervolgens na elke 2 maanden. Tevens controleren op perifere neuropathie, lactatacidose en anemie. Kinderen Off-label
Metronidazol	Volwassenen 750mg 3dd of 500 mg 3 tot 4dd Kinderen <1 maand: 15 mg/kg/dag in 1 tot 2 doses ≥1 maand: 20 tot 30 mg/kg/dag in 1-3 doses, max. 2000 mg/dag	Volwassenen De meeste anaerobe protozoa; Gram-negatieve anaeroben Kinderen Anaerobe infecties	Alcohol dient tijdens de behandeling vermeden te worden.
Minocycline	Volwassenen 100mg 2dd <i>Onderhoudsdosering:</i> 100mg 1dd-2dd	Volwassenen <i>S. maltophilia</i>, <i>B. cepacia</i>, <i>A. xylosoxidans</i>, <i>S. aureus</i> / MRSA Kinderen	

	Kinderen 8-12 jaar: startdosering 4 mg/kg/dag in 1 dosis; onderhoudsdosering 2 mg/kg/dag. Max. 200mg/dag ≥12 jaar: startdosering 100mg 2dd; onderhoudsdosering 100-200mg in 1 tot 2 doses	Kan nuttig zijn bij <i>S. maltophilia</i> .	
Moxifloxacin	Volwassenen 400mg 1dd Kinderen -	Volwassenen Niet actief bij <i>P. aeruginosa</i> Kinderen -	
Rifampicine	Volwassenen <i>Niet-mycobacteriële infecties, in combinatie met andere antibacteriële middelen:</i> <50kg: 450mg 2dd ≥50kg: 600mg 2dd Bij een <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) infectie: 600mg 1dd Kinderen ≥1 maand 10 mg/kg 2dd, max. 600mg 2dd NTM: ≥1 maand: 10 mg/kg 2dd, max. 600mg 1dd	Volwassenen Tweede lijn bij <i>S. aureus</i> , als onderdeel van een combinatietherapie. NTM Kan nuttig zijn als toevoeging bij biofilm-geassocieerde infecties. Kinderen Tweede lijn bij <i>S. aureus</i> . Normaliter in combinatie met fusidinezuur. NTM	Kinderen Off-label Let op Rifampicine is een sterke CYP-inductor, met name CYP3A4. Bij staken moet mogelijk de dosering van andere geneesmiddelen verlaagd worden.
Trimethoprim	Volwassenen 200 mg 2dd <i>Verminderde nierfunctie</i> Bij GFR 10 tot 30 ml/min: eerste 3 dagen de standaarddosering, vervolgens 50% van de standaarddosering of op geleide van de serumconcentratie. Kinderen	Volwassenen Kan nuttig zijn bij <i>B. cepacia</i> complex en MRSA in combinatie met andere antibiotica. Kinderen <i>Bovenste luchtweginfecties</i>	Kinderen < 5 jaar: off-label

	3 maanden tot 5 jaar: 6-9 mg/kg/dag in 2 doses 5 tot 12 jaar: 6 tot 9 mg/kg/dag in 1 tot 2 doses ≥12 jaar: 200mg 2dd		
--	--	--	--

B. Antibiotica intraveneus

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Amikacine	Volwassenen 1dd 30mg/kg, max. 1dd 1500mg Dosis bijstellen op geleide serumconcentratie. <i>Verminderde nierfunctie</i> normale aanvangsdosis, vervolgens doseringsinterval verlengen, spiegels bepalen (rond 2de gift) GFR 50 – 80 ml/min: elke 36 uur GFR 30 – 50 ml/min: elke 48 uur GFR 10 – 30 ml/min: doseren op geleide van de serumconcentratie Bij dialyse: normale aanvangsdosis, vervolgens doseren op geleide van de serumconcentratie Kinderen 1 maand – 18 jaar: 20-30 mg/kg in 1 dosis. Dosis bijstellen op geleide serumconcentratie. Topspiegel: 15-30 mg/l Dalspiegel: <5 mg/l	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i> NTM Kinderen Gebruik alleen bij resistentie voor tobramycine of gentamicine> zelden, ook ivm bijwerkingen! NTM	Kinderen CF < 1mnd: off-label
Amoxicilline/ clavulaanzuur	Volwassenen 1000/200 mg iedere 8 uur; óf 1000/100 mg iedere 8–12 uur; óf 2000/200 mg iedere 12 uur, bij zeer ernstige infecties iedere 8 uur. In de praktijk worden bij ernstige infecties in het ziekenhuis bij volwassenen wel doseringen gebruikt van 1000/200 mg tot 6x per dag <i>Verminderde nierfunctie</i>		Kinderen 0-4 weken: off-label

	Creatinineklaring 10-30 ml/min: amoxicilline standaarddosering handhaven, doseerfrequentie clavulaanzuur verminderen tot elke 12 uur Kinderen < 1 week en geboortegewicht < 2000 gr: 50/5 mg/kg/dag in 2 doses < 1 week en geboortegewicht ≥ 2000 gr: 75/7,5 mg/kg/dag in 3 doses 1 week tot 4 weken en geboortegewicht < 2000 gr: 75/7,5 mg/kg/dag in 3 doses 1 week tot 4 weken en geboortegewicht ≥ 2000 gr: 100/10 mg/kg/dag in 4 doses ≥ 4 weken en < 40 kg: 100/10 mg/kg/dag in 3-4 doses - Indien product met verhouding 5:1 wordt toegepast: 75/15mg/kg/dag in 3-4 doses ≥ 40 kg: 2000/200-4000/400 mg/dag in 2-3 doses. Max bij ernstige infecties 6000/600 mg/dag - Indien product in verhouding 5:1 wordt toegepast: 3.000/600 mg/dag in 2-3 doses		
Aztreonam	Volwassenen 4dd 2g (volgens EUCAST) (<35kg max. 50mg/kg 3dd) <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR 10-30mL/min 2g oplaaddosis, dan verlagen tot 1g 3dd GFR <10mL/min 2g oplaaddosis, dan verlagen tot 500mg 3dd Kinderen -	Volwassenen Smal spectrum van activiteit tegen gram-negatieven, inclusief <i>H. influenzae</i> en <i>P. aeruginosa</i>. Geen anti gram-positieven activiteit Kinderen -	Aztreonam is niet geregistreerd in Nederland voor intraveneuze toepassing en uitsluitend op artsenverklaring in het buitenland verkrijgbaar. Overleg met apotheek over verkrijgbaarheid en levertijd.
Ceftazidim	Volwassenen <u>Intermitterende infusie</u> 2-3g elke 8 uur. (<35kg max. 50mg/kg 3dd) <u>Continue infusie</u>	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i>	

	4-6 gram in 24 uur, max. 9 gram per 24 uur <i>Verminderde nierfunctie</i> intermitterende infusie: creatinineklaring 30-50 ml/min: 1 g elke 12 uur, bij ernstige infecties 1.5 g elke 12 uur of 1 g elke 8 uur; creatinineklaring 10-30 ml/min: 1 g elke 24 uur, bij ernstige infecties 1.5 g elke 24 uur; creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: oplaaddosis 1 g, gevolgd door 0.5-1 g elke 24 uur. continue infusie: creatinineklaring 30-50 ml/min: oplaaddosis 2 g, gevolgd door 1-3 g elke 24 uur; creatinineklaring 10-30 ml/min: oplaaddosis 2 g, gevolgd door 1 g elke 24 uur; creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: oplaaddosis 1 g, gevolgd door 0.5-1 g elke 24 uur Bij dialyse bij volwassenen: intermitterende hemodialyse: 1 g per dag, op dialysedagen na de dialyse toedienen; continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie: 1-3 gram per dag in 2 doses; peritoneale dialyse: 0.5-1 g per dag in 1 dosis of als continue infusie; NB: bij bovenstaande adviezen is geen rekening gehouden met de gevoeligheid van de verwekker. Kinderen 150 - 200mg/kg/dag in 4-6 giften, max 12g/dag Alternatief: continue toediening 150 mg/kg/dag, max 9 g/dag		
Ceftazidim/avibactam	Volwassenen 2g ceftazidim + 500mg avibactam elke 8 uur	Kinderen In combinatie met aminoglycoside (Tobramycine) of met Colistine op basis van resistentiepatroon Volwassenen	Kinderen 150 mg/kg/dag: off-label

	<i>Verminderde nierfunctie</i> creatinineklaring 30-50 ml/min: 250 mg avibactam + 1 g ceftazidim elke 8 uur creatinineklaring 10-30 ml/min: 375 mg avibactam + 1.5 g ceftazidim elke 24 uur creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: 125-250 mg avibactam + 0.5-1 g ceftazidim 1x per dag. <i>Dialyse</i> intermitterende hemodialyse: 250 mg avibactam + 1 g ceftazidim op dialysedagen, toedienen na de dialyse, bij ruime restklaring elke 24 uur continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie: 375 mg avibactam + 1.5 g ceftazidim elke 24 uur peritoneale dialyse: gebruik vermijden vanwege het ontbreken van gegevens over avibactam. Bij bovenstaande adviezen is geen rekening gehouden met de gevoeligheid van de verwekker. Kinderen -		
Cefuroxim	Volwassenen 750mg elke 6 uur of 1,5 gram elke 8 uur. <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR 10-30 ml/min: standaarddosering elke 12 uur GFR <10 ml/min: standaarddosering elke 24 uur Kinderen ≥1 maand: 200 mg/kg/dag in 4-6 doses; max. 9 g/dag Alternatief: 150mg/kg/dag als continu infuus; max. 9 g/dag	Volwassenen Kinderen Infecties bij CF	Kinderen >1 mnd: dosering >100 mg/kg/dag: Off-label >40 kg: dosering >1,5 g/dosis, >4,5 g/dag: Off-label
Ciprofloxacin	Volwassenen 400mg 3dd <i>Verminderde nierfunctie</i>	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i>	Behandeling staken bij eerste tekenen van een ernstige bijwerking, zoals tendinitis en peesruptuur, spierpijn, spierzwakte, gewrichtspijn, gezwollen gewrichten, perifere

	GFR 10-30 ml/min: aanvankelijk doseringsinterval verlengen naar elke 24 uur en vervolgens eventueel doseren op geleide van de ciprofloxacineconcentratie <i>Dialyse</i> intermitterende hemodialyse, continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie en peritoneale dialyse: aanvankelijk doseringsinterval verlengen naar elke 24 uur, bij ernstig zieke patiënten eventueel elke 12 uur; en vervolgens eventueel doseren op geleide van de ciprofloxacineconcentratie. Kinderen >1 maand: 30mg/kg/dd in 2-3 doses; max. 1200mg/dag behandelduur 10-14 dagen	Kinderen <i>P. aeruginosa</i>	neuropathie en effecten op het centrale zenuwstelsel. Kinderen Maximale dosis: off-label
Colistine	Volwassenen <40kg – 1.000.000 IE elke 8 uur > 40kg: oplaaddosis 9.000.000 IE, gevolgd door 9.000.000 IE per dag in 2-3 doses <i>Verminderde nierfunctie</i> creatinineklaring 30-50 ml/min: oplaaddosis 9.000.000 IE, vervolgens onderhoudsdosering 5.500.000-7.500.000 IE per dag; creatinineklaring 10-30 ml/min: oplaaddosis 9.000.000 IE, vervolgens onderhoudsdosering 4.500.000-5.500.000 IE per dag; creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: oplaaddosis 9.000.000 IE, vervolgens onderhoudsdosering 3.500.000 IE per dag. <i>Dialyse:</i> oplaaddosis 9.000.000 IE, vervolgens onderhoudsdosering 2.000.000-4.000.000 IE per dag in 1-2 doses	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i> Niet werkzaam bij <i>B. cepacia complex</i>	Bij vermoeden van toxiciteit of onvoldoende effectiviteit is controle van de plasmaconcentratie zinvol NB: In de praktijk worden verschillende oplaaddoseringen gebruikt. Het genoemde schema is een suggestie van de werkgroep.

	Kinderen Neonaten Zwangerschapsduur < 37 weken: 50.000 - 75.000 IE/kg/dag in 3 doses NB: deze dosis kan op basis van de MIC te laag zijn. Hogere doses in overleg met de kinderarts-specialist (infectioloog) die ervaring heeft met het gebruik van colistine voor deze indicatie. A terme neonaten en kinderen 0 maanden tot 18 jaar en < 40 kg: 75.000 - 150.000 IE/kg/dag in 3 doses NB: Er zijn meldingen van het gebruik van doses >150.000 IE/kg/dag bij kinderen met cystische fibrose. 0 jaar tot 18 jaar en ≥ 40 kg: 9.000.000 IE/dag in 3 doses, max: 12.000.000IE/dag. Bij ernstig zieke patiënten dient een oplaaddosis van 9.000.000 IE gegeven te worden. <i>Nierfunctiestoornissen bij kinderen >3 maanden</i> Indien een oplaaddosis gegeven wordt, dient de oplaaddosis niet aangepast te worden, de onderhoudsdosering als volgt: GFR 50-80 ml/min/1.73 m²: Dosisaanpassing is niet nodig GFR 30-50 ml/min/1.73 m²: 60-80% van normale keerdosis en interval tussen twee doseringen: 8 uur GFR 10-30 ml/min/1.73 m²: 50-60% van normale keerdosis en interval tussen twee doseringen: 8 uur GFR < 10 ml/min/1.73 m²: 40% van normale keerdosis en interval tussen twee doseringen: 8 uur Bij Dialyse: hemodialyse en peritoneaal dialyse: 20-45% van normale keerdosis en interval tussen 2 doseringen: 8 uur	Kinderen Als alternatief bij resistentie of bijv. gehoorschade door aminoglycoside Bij <i>P. aeruginosa</i> of bijv <i>S. maltophilia</i> wel op basis van resistentie	
Cotrimoxazol	Volwassenen 1440mg 2dd <i>Verminderde nierfunctie</i>	Volwassenen Voornamelijk bij <i>S. maltophilia</i>. Nuttig bij <i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i> en mogelijk bij <i>B. cepacia</i>.	

	GFR 10-30 ml/min: 50% van normale dosering of het doseringsinterval verdubbelen, hogere doseringen op geleide van de serumconcentratie. <i>Dialyse</i> intermitterende hemodialyse: 160 mg trimethoprim + 800 mg sulfamethoxazol 1x per dag, op dialysedagen toedienen na de dialyse; continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie bij pneumocystis-pneumonie: 320 mg trimethoprim + 1600 mg sulfamethoxazol 3x per dag gedurende de eerste 72 uur, vervolgens 320 mg trimethoprim + 1600 mg sulfamethoxazol 2x per dag; vanaf dag 4 doseren op geleide van de plasmaconcentratie; continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie bij de overige indicaties: 320 mg trimethoprim + 1600 mg sulfamethoxazol 3x per dag gedurende de eerste 48 uur, vervolgens 320 mg trimethoprim + 1600 mg sulfamethoxazol 1x per dag; vanaf dag 4 doseren op geleide van de plasmaconcentratie; peritoneale dialyse: 160 mg trimethoprim + 800 mg sulfamethoxazol 1x per dag; bij bovenstaande adviezen moet bij vervolgbehandeling de N4-acetylmetabooliet van sulfamethoxazol in plasma worden gecontroleerd in verband met het risico op bijwerkingen. Kinderen >1 maand: normale dosering: sulfamethoxazol/trimethoprim 30/6 mg/kg/dag in 2 doses, max: 1.600/320 mg/dag	Kinderen Bij <i>A. xylosoxidans</i>, <i>S. maltophilia</i>, evt ook bij <i>S. aureus</i>	Kinderen Infecties bij CF: off-label
--	---	--	--

	Hoge tot zeer hoge dosering: sulfamethoxazol/trimethoprim: 60/12 - 90/18 mg/kg/dag in 3 doses, max: 4.800/960 mg/dag		
Flucloxacilline	Volwassenen 1-2g elke 6 uur (50mg/kg 4dd) Alternatief: continue infusie 4-8 g / 24 uur, eventueel maximaal 12 gram/24uur <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR <10ml/min: volgens de fabrikant: de dosering verlagen of het doseringsinterval verlengen; bij intraveneuze infusie wordt een dosering van 1 g elke 8-12 uur aanbevolen Dialyse: 1 g elke 8-12 uur Kinderen >1 maand: 150 - 200 mg/kg/dag in 4 - 6 doses, max: 12g/dag	Volwassenen <i>S. aureus</i> Kinderen <i>S. aureus</i>	Kinderen intraveneus: off-label
Fosfomycine	Volwassenen <i>In combinatie met andere antibacteriële middelen</i> 8g 3dd <i>Verminderde nierfunctie</i> aanvangsdosis verdubbelen, max. 8 g per keer, vervolgens: creatinineklaring 30-40 ml/min: 60-70% van de standaarddosering per dag in 2-3 doses; creatinineklaring 20-30 ml/min: 40-60% van de standaarddosering per dag in 2-3 doses; creatinineklaring 10-20 ml/min: 20-40% van de standaarddosering per dag in 1-3 doses dialyse: volgens de fabrikant: intermitterende hemodialyse: 2 g na elke dialyse Kinderen	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i> Kinderen	

	Postconceptionele leeftijd < 40 weken: 100 mg/kg/dag in 2 doses Postconceptionele leeftijd 40 weken tot 44 weken: 200 mg/kg/dag in 3 doses 1 maand tot 12 maanden en < 10 kg: 200 - 300 mg/kg/dag in 3 doses 1 jaar tot 12 jaar en 10 tot 40 kg: 200 - 400 mg/kg/dag in 3 - 4 doses ≥ 12 jaar en ≥ 40 kg: 12 - 24 g/dag in 2 - 3 doses	-	
Imipenem/cilastatine	Volwassenen 500mg/500mg elke 6 uur OF 1000mg/1000mg elke 8 uur <i>Verminderde nierfunctie</i> Creatinineklaring 10-30 ml/min: 50% van de standaarddosering Dialyse: intermitterende hemodialyse, continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie, peritoneale dialyse: 500 mg elke 12 uur, max. 1000 mg per dag, bij intermitterende hemodialyse op dialysedagen 1 dosis na de dialyse toedienen. Kinderen ≥ 1 maand: 100/100 mg/kg/dag in 4 doses; max. 4000/4000 mg/dag	Volwassenen Infecties bij CF NTM Kinderen Infecties bij CF NTM	Kinderen Infecties bij CF: < 40 kg: Off-label > 40 kg: Dosering tot 90 mg/kg/dag: On-label
Linezolid	Volwassenen 600mg 2dd Kinderen <i>Pneumonie:</i> Prematuren Postconceptionele leeftijd < 34 weken postnatale leeftijd < 7 dagen: 20 mg/kg/dag in 2 doses, max 30 mg/kg/dag in 3 doses postnatale leeftijd ≥ 7 dagen: 30 mg/kg/dag in 3 doses a terme neonaat: 30 mg/kg/dag in 3 doses	Volwassenen MRSA, <i>S. Aureus</i>, NTM Kinderen Laatste keuze voor MRSA of <i>S. aureus</i>, wanneer patiënten niet reageren op de conventionele middelen.	Bepaal vóór de behandeling en tijdens de behandeling wekelijks een volledig bloedbeeld. Bij een verwachte behandelduur > 28 dagen en/of herhaaldelijke behandelingen dient de patiënt vooraf een oogheelkundig onderzoek te ondergaan en vervolgens na elke 2 maanden. Tevens controleren op perifere neuropathie, lactaatacidose en anemie.

	1 maand tot 12 jaar: 30 mg/kg/dag in 3 doses, max: 1.200mg/dag 12 jaar tot 18 jaar: 1.200 mg/dag in 2 doses Behandelduur: maximaal 28 dagen <12 jaar: 10mg/kg (max 600mg) 3dd ≥12 jaar: 600mg 2dd		
Meropenem	Volwassenen 2g elke 8 uur (Verlaag tot 1g 3dd bij bijwerkingen) <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR 30-50ml/min 2g 2dd GFR 10-30ml/min 1g 2dd GFR <10ml/min 1g 1dd <i>Dialyse:</i> intermitterende hemodialyse: 1-2 g per 24 uur in 1-2 doses, op dialysedagen toedienen na de dialyse; continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie: 2-4 g per 24 uur in 2-3 doses; peritoneale dialyse: 1-2 g per 24 uur in 1-2 doses Kinderen >1 maand: 100 mg/kg/dag continu infuus, max: 6g/dag	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i>; <i>B. cepacia</i> complex; <i>Mycobacterium abscessus</i> Kinderen <i>B. cepacia</i> complex; <i>Mycobacterium abscessus</i>	
Piperacilline/ tazobactam	Volwassenen 4,5g 4dd Alternatief: continue infusie 16/2 gram/24 uur <i>Verminderde nierfunctie</i> creatinineklaring 30-50 ml/min: 12 g piperacilline + 1500 mg tazobactam per dag in 3-4 doses; creatinineklaring 10-30 ml/min: 4 g piperacilline + 500 mg tazobactam elke 12 uur	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i>	

	<i>Dialyse:</i> intermitterende hemodialyse: 4 g piperacilline + 500 mg tazobactam elke 12 uur, na elke dialyseperiode een extra dosis van 2 g piperacilline + 250 mg tazobactam; continue venoveneuze hemodialyse en -hemo(dia)filtratie: aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk; peritoneale dialyse: 4 g piperacilline + 500 mg tazobactam elke 12 uur. Kinderen >1 maand: 320/40 mg/kg/dag in 4 doses. Max 18/2,25 g/dag. Alternatief: toediening als continu infuus: 300/37,5 mg/kg/dag, max 18/2,25 g/dag		
Teicoplanine	Volwassenen 400mg elke 12 uur voor 3 doses daarna 400mg eenmaal daags op de eerste dag 6 mg/kg intraveneus elke 12 uur tot 3 doses in totaal, gevolgd door 6 mg/kg lich.gewicht 1x per dag gedurende max. 4 maanden <i>Verminderde nierfunctie</i> creatinineklaring 30-50 ml/min: eerste 3 dagen de standaarddosering, daarna de helft van de standaarddosering; overweeg vervolgens te doseren op geleide van de serumconcentratie; creatinineklaring 10-30 ml/min: eerste 3 dagen de standaarddosering, daarna een derde van de standaarddosering; overweeg vervolgens te doseren op geleide van de serumconcentratie Kinderen 0-2mnd: • startdosering 16 mg/kg/dag in 1 dosis • Onderhoud 8 mg/kg/dag 1 dosis	Volwassenen MRSA Kinderen <i>S. aureus</i>	Kinderen Infecties bij CF: off-label

	2mnd-12 jaar: • startdosering 10 mg/kg/dag elke 12 uur voor 3 giften, max. 400 mg/dosis • onderhoud 6-10 mg/kg/dag in 1 dosis, max. 400 mg/dosis 12 jaar en ouder: • startdosering 6-12 mg/kg/dag elke 12 uur voor 3 giften, max. 800 mg/dosis • onderhoud 6-12 mg/kg/dag in 1 dosis, max. 800 mg/dosis Bij ernstige infecties kunnen start- en onderhoudsdosis worden verhoogd tot 12mg/kg/dosis		
Tigecycline	Volwassenen 50mg elke 12 uur (geen routine oplaaddosis, vanwege misselijkheid). Verlaag tot 25mg elke 12 uur als 50mg niet wordt getolereerd. <i>Hepatische effecten</i> Bij ernstige leveraandoening (Child-Pugh Class C), 100mg oplaaddosis, daarna 25mg 2dd. Kinderen 8 – 11 jaar: 1.2mg/kg (max 50mg) 2dd ≥12 jaar: 100mg oplaaddosis, dan 50mg 2dd, reduceer tot 50mg 1dd wanneer dit niet getolereerd wordt.	Volwassenen <i>Mycobacterium abscessus</i> / NTM <i>Stenotrophomas maltophilia</i> Kinderen <i>Mycobacterium abscessus</i> / NTM.	
Tobramycine	Volwassenen 7 – 10 mg/kg eenmaal daags, vervolgens op geleide serumconcentratie <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR <80 ml/min: standaardaanvangsdosis, vervolgens doseringsinterval verlengen op geleide van de serumconcentratie Kinderen	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i> <i>B. cepacia</i> complex Kinderen	Tobramycine i.v. activiteit tegen <i>B. cepacia</i> complex is zeer twijfelachtig gezien wildtype verdeling van de MICs. Met tobramycine inhalaties kan ter plaatse in de long eventueel wel voldoende concentratie boven de MIC bereikt worden. Kinderen

	>1 maand: 10 - 15 mg/kg/dag in 1 dosis. Dosering op geleide van serumconcentratie bijstellen. Spiegels bij 23 uur na 1^e dosis (voor tweede dosis) Dalspiegel < 0,5mg/l Herhaal ten minste elke 7 dagen. Als de spiegels verhoogd zijn, sla de volgende dosis over en meet opnieuw.	<i>P. aeruginosa</i>	Infecties bij CF: off-label
Vancomycine	Volwassenen 1g elke 12 uur Alternatief: continue infusie 2 g / 24 uur. <i>Verminderde nierfunctie</i> (start dosis; aanpassen op geleide van spiegels) GFR 20-50mL/min: 500mg-1g 1dd-2dd GFR 10-20mL/min: 500mg-1g elke 24 tot 48 uur GFR <10mL/min: 500mg-1g elke 48 tot 96 uur Kinderen >1 maand: 60 mg/kg/dag in 4 doses, max: 4g/dag. In 1-2 uur inlopen. Dosering aanpassen op geleide spiegels. Streefspiegel: 10-15 mg/L; Target: AUC/MIC ≥ 400 bij MIC ≤ 1 mg/L	Volwassenen MRSA Kinderen MRSA	Vancomycine 2dd1g leidt frequent tot onderdosering. De voorkeur gaat steeds meer uit naar een oplaaddosis en vervolgens continue dosering.

C. Antibiotica ter inhalatie

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Amikacine	Volwassenen 500 mg 2dd Gebruik 500mg/2mL IV bereiding Kinderen 6-12 jaar: 250 mg 2dd (voeg 2ml natriumchloride 0.9% toe aan 1ml van 250mg/ml Amikacine). >12 jaar: 500 mg 2dd (voeg 1ml natriumchloride 0.9% toe aan 2ml aan 250mg/ml Amikacine).	Volwassenen <i>Mycobacterium abscessus</i> Kinderen Bij NTM.	Volwassenen en kinderen Off-label <i>Toediening:</i> - Vibrating mesh vernevelaar: gebruik onverdund. - Jet vernevelaar en bijpassende compressor: verdun verder met natriumchloride 0.9% tot 4 ml
Amfotericine B, liposomaal	Volwassenen 50 mg/dosis 1x per week	Volwassenen <i>Aspergillus fumigatus</i>	Volwassenen en kinderen Off-label

	Kinderen >1 maand: 50 mg/dosis 1x per week	Kinderen Bij chronische <i>aspergillus</i> .	Toediening: Verdunning: 50 mg in 10ml water. Gebruiken met een I-neb [met lila kamertje, helemaal op vernevelen] of een breath enhanced of breath actuated jet vernevelaar met filter.
Aztreonam	Volwassenen 75 mg 3dd gedurende 28 dagen, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling. Kinderen ≥6 jaar: 75 mg 3dd gedurende 28 dagen, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling.	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i> Kinderen Derde keus voor chronische <i>P. aeruginosa</i> .	Toediening: Altera Vernevelaar Handset en Altera Aerosol Head (geleverd door fabrikant) aangesloten op een Altera Control Unit of aan een E-Flow rapid Control Unit. Los op in 1ml 0.17% natriumchloride (verdunningsmiddel wordt meegeleverd)
Ceftazidim	Volwassenen 1g 2dd Kinderen 1 g 2dd	Volwassenen <i>B. cepacia</i> Kinderen <i>B. cepacia</i>	Volwassenen en kinderen Off-label Toediening: Los op in 3 ml water voor injecties. Alleen Jet vernevelaar Gebruik geen Mesh vernevelaar systemen (I-Neb ADD en E-Flow). Ruikt onaangenaam.
Colistine Poeder voor vernevelvloeistof (Colistin®, Tadim®) Inhalatiepoeder 1.662.500IE (125mg) per capsule (Colobreathe®)	Volwassenen <i>in combinatie met andere antibacteriële middelen:</i> Tadim®: 1 of 2 miljoen IE 2dd Colistin®: 1 of 2 miljoen IE 2dd Colobreathe®: 1.662.500 IE 2dd Kinderen Verneveloplossing: 1 maand – 2 jaar: 0.5 of 1 miljoen IE per dag in 2 doses ≥2 jaar: 1-2 miljoen IE per dag in 2 doses Colobreathe® Inhalatiepoeder:	Volwassenen Eradicatie/suppressie van <i>P. aeruginosa</i> Kinderen <i>P. aeruginosa</i> .	Toediening: I-Neb alleen met Tadim: (grijze kamer (0,3 ml) voor equivalent 1 miljoen IE of lila kamer (0,5 ml) voor equivalent 2 miljoen IE Los op in 1 ml natriumchloride 0,9% E-Flow of Jet vernevelaar [met filter en bijpassende compressor] met Colistin en Tadim: Voor 1 miljoen IE; Los op 1 ampul in 3 ml natriumchloride. Voor 2 miljoen; Los 2 ampullen op in 4 ml natriumchloride

	≥6 jaar: 1.662.500IE (125mg) 2dd		Inhalatie: Gebruik de bijbehorende vernevelaar
Meropenem (500mg poeder voor injectievloeistof)	Volwassenen 250mg 2dd Kinderen 6-12 jaar: 125mg 2dd ≥12 jaar: 250mg 2dd	Volwassenen Mycobacterium abscessus; <i>B. cepacia</i> Kinderen NTM. Ook bij <i>B. cepacia</i> als chronische therapie.	Volwassenen en kinderen Off-label Toediening: Los 500mg op in 10ml natriumchloride 0,9% of water voor injecties. Vernevel 5ml per keer voor een doseringen van 250mg. Voor een dosering van 125mg neem 2,5ml en vul aan tot 3-4ml met natriumchloride 0,9%. Vernevel met E-Flow of Jet vernevelaar met filter en bijpassende compressor.
Tobramycine Vernevelvloeistof 75 mg/ml, ampul 4 ml (Bramitob®) 60 mg/ml, ampul 5 ml (Tobi®, Steri-Neb) 100 mg/ml, ampul 1,7 ml (Vantobra®) Inhalatiepoeder 28mg per capsule (Tob iPodhaler®)	Volwassenen Vernevelvloeistof 75 mg/ml (Bramitob) en 60 mg/ml (Tobi): 300mg 2dd Vernevelvloeistof 100 mg/ml (Vantobra): 170mg 2dd Inhalatiepoeder: 112mg 2dd = 4 capsules 2dd (Tobi podhaler) Behandeling gedurende 28 dagen, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling. Kinderen Inhalatievloeistof: ≥6 maanden: - Vernevelvloeistof 75 mg/ml en 60 mg/ml: 300mg 2dd - Vernevelvloeistof 100 mg/ml: 170mg 2dd Tob iPodhaler® Inhalatiepoeder: ≥6 jaar: 112mg 2dd = 4 capsules 2dd	Volwassenen Eradicatie/suppressie van <i>P. aeruginosa</i> Eradicatie schema volwassenen Tobramycine inhalatievloeistof 2 dd 300 mg of equivalent, gedurende 28 dagen in combinatie met 3 weken oraal antibioticum (bijvoorbeeld chinolon) Kinderen Eerste keus voor eradicatie van <i>P. aeruginosa</i> . Eerste keus voor chronische <i>P. aeruginosa</i> . Eradicatie schema kinderen; Tobramycine inhalatievloeistof 2 dd 300 mg of equivalent, gedurende 28 dagen,	Toediening: I-Neb; off-label - Tobi en Bramitob: tweemaal vernevelen met lila kamer (0,5 ml) [equivalent van 300 mg] E-Flow - Vantobra 170 mg [equivalent van 300 mg]: gebruik onverdund met Tolero handset en Tolero Aerosol Head (meegeleverd door fabrikant) met een E-Flow rapid Control Unit Jet vernevelaar met filter en bijpassende compressor. Kinderen < 6 jaar: off-label

	Inhalatievloeistof en inhalatiepoeder: Behandeling gedurende 28 dagen, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling.		
Vancomycine	Volwassenen 250mg 2dd Kinderen 4mg/kg (maximum 200mg) 4dd voor eradicatie van 5 dagen Kan 2dd gebruikt worden voor chronische suppressie. Gebruik Jet vernevelaar.	Volwassenen en kinderen MRSA	Volwassenen en kinderen Off-label <i>Toediening:</i> Gebruik jet vernevelaar met filter en bijpassende compressor. Cave bronchospasmen. Los 500mg vancomycine injectiepoeder op in 10ml water voor injecties. Gebruik 5ml en bewaar de andere 5ml in de koelkast voor de 2e verneveling die dag. Voor kind: trek de benodigde hoeveelheid op (1ml = 50mg) en vul zo nodig aan tot 4ml met NaCl 0,9%.
Levofloxacin (Quinsair®)	Volwassenen 240mg 2dd gedurende 28 dagen, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling.	Volwassenen <i>P. aeruginosa</i>	<i>Toediening:</i> Gebruik onverdund met Zirela vernevelaar handset en Zirela Aerosol Head (meegeleverd door fabrikant) aangesloten aan een E-Flow rapid Control Unit Kinderen < 18 jaar off label

D. Antimycotica oraal

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Fluconazol	Volwassenen 1st dag oplaaddosis verdubbelen 100mg dagelijks gedurende de antibiotica behandeling <i>Verminderde nierfunctie</i> creatinineklaring 10-50 ml/min: op de eerste dag de standaard aanvangsdosis, vervolgens vanaf dag 2 de dosering verlagen tot 50% van de standaarddosering Kinderen -	Volwassenen Candidiasis geassocieerd met antibiotica gebruik Kinderen -	
Itraconazol	Volwassenen Gebruikelijke startdosering: 200 mg 2dd Kan verhoogd worden op geleide van spiegels. Kinderen >1 maand • startdosering: dag 1 en 2: 10 mg/kg/dag in 2 doses, max: 400mg/dag • onderhoudsdosering: vanaf dag 3: 5 mg/kg/dag in 1 dosis, max: 200mg/dag	Volwassenen <i>Aspergillus</i>/ABPA Kinderen <i>Aspergillus</i>/ABPA	Bij gelijktijdig gebruik van Orkambi altijd onder monitoring van de spiegel Opname uit de capsule wordt verminderd door zuurremmers, de drank is speciaal ontwikkeld voor de niet-zure maag. Kinderen Off-label. Er wordt aangeraden bij voorkeur de drank te gebruiken. De drank wordt beter en meer constant opgenomen dan de capsules. Bij het toepassen van de capsules dient de plasmaspiegel bepaald te worden.
Posaconazol	Volwassenen Suspensie voor oraal gebruik: 400mg 2dd Maagsapresistente tablet: 300mg 2dd op dag 1, daarna 300mg 1dd . Aanpassen op geleide van spiegels. Kinderen Suspensie voor oraal gebruik: >8 jaar: 400mg 2dd Maagsapresistente tablet: >8 jaar: 300mg 2dd op dag 1, daarna 300mg 1dd	Volwassenen ABPA Kinderen: Tweede keus bij <i>Aspergillus</i>/ABPA wanneer patiënten niet hebben gereageerd op of intolerant zijn voor itraconazol.	Kinderen Off-label.

E. Antimycotica intraveneus

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Amfotericine B, liposomaal	Volwassenen 3mg/kg 1dd, zo nodig geleidelijk verhogen tot 5mg/kg 1dd. Kinderen 3-5 mg/kg 1dd	Volwassenen <i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. Kinderen Bij invasieve of problematische aspergillose.	Kinderen < 1 maand: off-label
Caspofungine	Volwassenen 70mg op dag 1, daarna: <80kg: 50mg 1dd ≥80kg: 70mg 1dd <i>Hepatische effecten</i> Moderate leveraandoening (Child-Pugh B): 70mg oplaaddosis, daarna 35mg Ernstige leveraandoening (Child-Pugh C): Geen klinische ervaring Kinderen Prematuren Zwangerschapsduur < 37 weken: 2 mg/kg/dag in 1 dosis 0 maanden tot 3 maanden: 25 mg/m²/dag in 1 dosis 3 maanden tot 18 jaar: • Startdosering: 70 mg/m²/dag in 1 dosis, max: 70mg/dag • Onderhoudsdosering: 50 mg/m²/dag in 1 dosis, max: 70mg/dag <i>Hepatische effecten</i> Reduceer dosis bij leveraandoening	Volwassenen <i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>Exophiala</i> spp. Kinderen Bij invasieve of problematische aspergillose.	Kinderen < 12 maanden: off-label
Fluconazol	Volwassenen 400mg 1dd (<35kg maximum 12mg/kg/d)	Volwassenen <i>Candida</i> spp.	

	<i>Toediening:</i> Geef met een snelheid niet meer dan 5-10mL/minuut (10-20mg/minuut). <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR <10mL/min 50% van normale dosering Kinderen-	Kinderen -	
Voriconazol	Volwassenen Oplaaddosis: 6mg/kg iedere 12 uur voor 2 doses daarna; Onderhoudsdosering: 4mg/kg 2dd <i>Hepatische effecten</i> Milde tot moderate leveraandoening (Child-Pugh A en B): Standaard oplaaddosis; 50% van gebruikelijke onderhoudsdosis Ernstige leveraandoening (Child-Pugh C): Geen informatie beschikbaar. Kinderen 2 jaar tot 12 jaar • Startdosering: 18 mg/kg/dag in 2 doses gedurende de eerste 24 uur • Onderhoudsdosering: 16 mg/kg/dag in 2 doses Bij onvoldoende respons kan de dagdosis in stappen van 1 mg/kg worden verhoogd. Bij toxiciteit kan de dagdosis in stappen van 1 mg/kg worden verlaagd. Duur van de behandeling afhankelijk van klinische en mycologische respons, doch zo kort mogelijk. 12 jaar tot 15 jaar en < 50 kg • Startdosering: 18 mg/kg/dag in 2 doses gedurende de eerste 24 uur • Onderhoudsdosering: 16 mg/kg/dag in 2 doses Bij onvoldoende respons kan de dagdosis in stappen van 1 mg/kg worden verhoogd.	Volwassenen <i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida spp</i> <i>Exophiala spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> Kinderen <i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida spp</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i>	

	Bij toxiciteit kan de dagdosis in stappen van 1 mg/kg worden verlaagd. Duur van de behandeling afhankelijk van klinische en mycologische respons, doch zo kort mogelijk. 12 jaar tot 15 jaar en ≥ 50 kg • Startdoserings: 12 mg/kg/dag in 2 doses gedurende de eerste 24 uur • Onderhoudsdoserings: 8 mg/kg/dag in 2 doses Bij toxiciteit kan de dagdosis worden verlaagd naar 6 mg/kg/dag in 2 doses. Duur van de behandeling afhankelijk van klinische en mycologische respons, doch zo kort mogelijk. ≥ 15 jaar • Startdoserings: 12 mg/kg/dag in 2 doses gedurende de eerste 24 uur • Onderhoudsdoserings: 8 mg/kg/dag in 2 doses Bij toxiciteit kan de dagdosis verlaagd worden naar 6 mg/kg/dag in 2 doses. Duur van de behandeling afhankelijk van klinische en mycologische respons, doch zo kort mogelijk.		
--	--	--	--

F. Mucolytica

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Hypertoon zout, 3-7%	Volwassenen 4ml 2dd Kinderen 4 ml 1-2dd	Mucolyticum bij CF	Gebruikte sterkte afhankelijk van verdraagbaarheid. Geef vooraf een bronchodilator indien veel hoestklachten, Hypertoon zout is een medisch hulpmiddel en geen geneesmiddel. Toediening met vernevelaar Jet-vernevelaar

			E-flow I-neb (1x groene cupje (0,3 ml))
Dornase alfa (rhDNase) 1 mg/ml	Volwassenen 2,5 mg 1dd, eventueel 2dd Kinderen 2,5 mg 1dd. Kan 2dd gebruikt worden	Mucolyticum bij CF	Na drie maanden effectiviteit beoordelen. Kinderen < 5 jaar: Off-label > 5 jaar: dosering tot 2,5 mg/dag: On-label; Hogere dosering: Off-label Toediening: met vernevelaar Jet-vernevelaar E-flow (off-label) I-neb (2x lilakamer (0,5ml) vullen) (off-label)

G. Gastrointestinaal

G.1. Pancreasenzymen (PERT)

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Pancreatine (Creon®, Panzytrat®, Pancrease®, Pantriozyme®)	Volwassenen Aanvankelijk 500 U lipase/kg per maaltijd. Dosering aanpassen op geleide van effect en klachtenpatroon. Kinderen < 1 jaar: 2000-5000 U lipase per 120 ml voeding (flesvoeding of borstvoeding) en 2000 U lipase per gram vet in aanvullende voeding. Ophogen op geleide van tekenen van groei en vetmalabsorptie. Maximale dagdosis 10 000 IE lipase/kg/dag* 1 jaar tot 4 jaar: 2000-4000 U lipase per gram vetinname, max. 10.000 U lipase per kg/dag* Dosering titreren op vetresorptie-coëfficiënt en klachtenpatroon (let op maximum dosering).	Exocriene pancreasinsufficiëntie	De verschillende specialités bevatten niet dezelfde verhoudingen lipase, amylase en protease en zijn niet zonder meer uitwisselbaar. * In sommige situaties kan de maximale dagdosis worden overschreden Zie module PERT Dosering zijn aangepast en vertaald uit internationale richtlijnen: 2009 Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for the management of infants with cystic fibrosis (Borowitz, 2009) 2016 ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis (Turck, 2016)

	≥ 4 jaar: Start met 500 U lipase per kg lich.gewicht per maaltijd. Max: • 1000-2500 U lipase per kg lich.gewicht per maaltijd • 10.000 U lipase per kg lich.gewicht per dag* of • 2000-4000 U lipase per gram vetinname bij alle maaltijden, snacks en drinken Dosering wordt verder getitreerd op vetresorptie-coëfficiënt en klachtenpatroon (Let op maximum dosering).		
--	---	--	--

G. Gastrointestinaal

G.2. Vetoplosbare vitamines

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Vitamine A, D, E en K Verkrijgbaar in losse vitaminepreparaten en als verschillende combinatiepreparaten.	Volwassenen Vitamine A: 1000-1500 IE/dag Vitamine D: 800 IE/dag Vitamine E: 100 IE/dag Dosisaanpassing op geleide van serum- of plasmaspiegels. Vitamine K: 1dd 1mg. Bij afwijkende PT/INR: 1 dd 5 mg Dosisaanpassing op geleide van periodieke PT/INR controles. Kinderen Vitamine A: 1000-1500 IE/dag Dosisaanpassing op geleide van serum- of plasmaspiegels. Vitamine D: • 400 IE/dag in de eerste levensjaren • Daarna 800 IE/dag ; max 4000 E per dag Dosisaanpassing op geleide van serum- of plasmaspiegels. Vitamine E: • <1 jaar: 50 IE/dag • ≥1 jaar: 100 IE/dag; max 300 mg per dag Dosisaanpassing op geleide van serum- of plasmaspiegels.	Volwassenen en kinderen Preventie en behandeling van vitaminedeficiëntie A,D,E,K bij exocriene pancreasinsufficiëntie in indien vastgesteld bij exocriene pancreassufficiënte patiënten. Vitamine K suppletie bij • alle borstgevoede zuigelingen • patiënten met CFRLD Overweeg suppletie bij overige patiënten met CF	Bij CF-gerelateerde leverziekte (CFRLD) is suppletie van vitamine K 1dd 1mg essentieel, bij afwijkende PT/INR 1dd 5mg. Zie module Vitamines ADEK

	Vitamine K: • 1dd 0,5mg in de eerste levensjaren • Daarna 1dd 1mg • Bij afwijkende PT/INR: 1 dd 5 mg Dosisaanpassing op geleide van periodieke PT/INR controles.		
--	--	--	--

G. Gastrointestinaal

G.3. Gastro-oesofageale reflux

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Esomeprazol (oraal)	Volwassenen 20-40mg 1dd <i>Hepatische effecten</i> Bij ernstige leveraandoening max. 20mg 1dd. Bij patiënten <40kg met ernstige leveraandoening max. 10mg 1dd. Kinderen < 1 jaar en ≥ 5 kg: 5 mg/dag in 1 dosis GOR: 1 jaar tot 12 jaar en ≥ 10 kg: 10 mg/dag in 1 dosis 12 jaar tot 18 jaar: 20 mg/dag in 1 dosis RO: 1 jaar tot 12 jaar en ≥ 20 kg: 10 - 20 mg/dag in 1 dosis 12 jaar tot 18 jaar: 40 mg/dag in 1 dosis gedurende 4-8 weken; bij kans op recidief is de onderhoudsdosering 1 dd 20 mg	Volwassenen en kinderen Gastro-oesofageale reflux (GOR) en reflux-oesofagitis (RO). Eventueel als aanvulling bij onvoldoende effect pancreasenzymen.	Kinderen <1 jaar: Off-label ≥ 1 jaar: On-label Bij slikproblemen kunnen de capsules worden geopend, granules zonder vermalen of kauwen innemen met lichtzure vloeistof. Tablet mag uiteenvallen in water en toegediend door sonde (minimaal ch. 8).
Omeprazol (oraal)	Volwassenen 20-40mg 1-2dd <i>Hepatische effecten</i> Bij patiënten met leveraandoening is de max. dagelijkse dosering 20mg. Kinderen	Volwassenen en kinderen Gastro-oesofageale reflux (GOR) en reflux-oesofagitis (RO). Eventueel als aanvulling bij onvoldoende effect pancreasenzymen.	Kinderen

	< 1 jaar: 1 mg/kg/dag in 1 dosis , max: 3mg/kg/dag Bij onvoldoende effect over 2 doses verdelen; indien effect nog steeds onvoldoende, dosis met stappen van 0,5 mg/kg/dag ophogen tot max 3 mg/kg/dag. 1 jaar tot 18 jaar: 1,5 - 3 mg/kg/dag in 1 - 2 doses , max: 80mg/dag		<u>Chronische erosieve oesofagitis, GERD, therapie resistente ulcera, bloedende ulcera:</u> > 1 jr, 10-20 kg: doseringen hoger dan 20 mg/dag: Off-label > 20 kg: doseringen hoger dan 40 mg/dag: Off-label Bij slikproblemen kunnen de capsules worden geopend, granules zonder vermalen of kauwen innemen met lichtzure vloeistof. Tablet mag uiteenvallen in water en toegediend door sonde (minimaal ch. 8).
Pantoprazol (oraal)	Volwassenen 20-40mg 1-2dd <i>Hepatische effecten</i> Bij patiënten met ernstige leveraandoening is de max. dagelijkse dosering 20mg. Kinderen GOR 12 jaar tot 18 jaar: 20 mg/dag in 1 dosis RO 5 jaar tot 12 jaar en 15 tot 40 kg: 20 mg/dag in 1 dosis 5 jaar tot 12 jaar en ≥ 40 kg: 40 mg/dag in 1 dosis 12 jaar tot 18 jaar: 20 - 40 mg/dag in 1 dosis , max: 80mg/dag gedurende 4-8 weken; bij kans op recidief is de onderhoudsdosering 1 dd 20 mg	Volwassenen en kinderen Gastro-oesofageale reflux (GOR) en reflux-oesofagitis (RO). Eventueel als aanvulling bij onvoldoende effect pancreasenzymen.	Kinderen Gastro-oesofageale reflux ziekte: Off-label Reflux oesofagitis: <12 jaar: Off-label ≥12 jaar: On-label
Ranitidine (oraal)	Volwassenen Gastro-oesofageale reflux: 75mg/dosis, max. 300mg/dag. Reflux-oesofagitis: 150mg 2dd of 300mg a.n. Afhankelijk van de respons kan in ernstige gevallen de orale dosering tot max. 300mg 2dd worden opgehoogd <i>Verminderde nierfunctie</i>	Volwassenen en kinderen Gastro-oesofageale reflux (GOR) en reflux-oesofagitis (RO).	

	GFR 10-30 ml/min: 50% van de normale dosering. Indien mogelijk heeft verlagen van de doseerfrequentie naar 1x per dag de voorkeur boven het halveren van de dosis. Kinderen GOR: a terme neonat: 5 mg/kg/dag in 2 doses 1 maand tot 18 jaar: 6 - 10 mg/kg/dag in 2 doses , max: 300mg/dag		Kinderen Gastro-oesofageale reflux Orale toediening: <3 jaar: Off-label ≥3 jaar en >30 kg: On-label ≥3 jaar en ≤ 30 kg: Off-label
--	---	--	--

G. Gastrointestinaal

G.4. Antiemetica

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Domperidon (oraal)	Volwassenen 10mg 3dd <i>Hepatische effecten</i> Bij Child-Pugh B: dosering reduceren tot een derde. Bij Child-Pugh C: niet toepassen (onveilig) Kinderen GOR <35kg: 0,25 mg/kg/dag 3dd >35kg: 10mg 3dd; max 30 mg per dag	Volwassenen Misselijkheid en braken Kinderen In incidentele gevallen kan overwogen worden domperidon bij gastro-oesofageale reflux (GOR) te geven.	Kinderen Gastro-oesofageale reflux: off-label
Metoclopramide	Volwassenen 10mg iedere 8 uur (oraal of IV bolus) (maximaal 0,5 mg/kg/dag) <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR <50 ml/min: geef 50% van de normale dosering GFR <10ml/min: geef 25% van de normale dosering <i>Hepatische effecten</i> Voorzichtigheid is geboden bij milde tot ernstige levercirrose, halveer de dosering bij Child-Pugh B en C.	Volwassenen Misselijkheid en braken	Alleen kortdurend gebruik, maximaal 5 dagen. Vermijd gebruik bij epilepsiepatiënten.

	Kinderen 1 jaar tot 18 jaar: 0,3 - 0,5 mg/kg/dag in 2 - 4 doses , max: 30mg/dag	Kinderen Ernstige misselijkheid en braken waarvan de oorzaak bekend is en indien behandeling met andere middelen onvoldoende effectief is gebleken.	Kinderen De noodzaak tot gebruik van metoclopramide bij kinderen dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen het risico op extrapiramidale bijwerkingen, alsmede de beschikbaarheid van alternatieve middelen. Wegens het risico op extrapiramidale bijwerkingen wordt orale en rectale toepassing niet geadviseerd in de thuissituatie. Kinderen Oraal: off-label
Ondansetron	Volwassenen 4-8mg iedere 8 uur (oraal of IV bolus) <i>Hepatische effecten</i> Bij patiënten met milde tot ernstige leveraandoening is de max. dagelijkse dosering 8mg dat wil zeggen 4mg iedere 12u. Kinderen Oraal 1 maand tot 18 jaar: 0,1 mg/kg/dosis zo nodig max. 3 dd , max: 8mg/dosis Intraveneus 1 maand tot 18 jaar: 0,1 mg/kg/dosis zo nodig max. 3 dd Maximale dosering per gift: 8mg/dosis	Volwassenen Misselijkheid en braken Kinderen Acute gastro-enteritis met braken met dehydratie	Alternatief granisetron Kinderen Acute gastro-enteritis met braken met dehydratie: off-label

G. Gastrointestinaal

G.5. Obstipatie en Distaal Intestinaal Obstructie Syndroom (DIOS)

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Acetylcysteïne 20% concentraat voor infusievloeistof (oraal & rectaal)	Volwassenen Oraal: 3dd 2 gram	Volwassenen DIOS	Off-label Eventueel kan granulaat 200mg, poeder 200mg of 600mg of tabletten 600mg gebruikt worden.

	Concentraat voor infusievloeistof: 1 deel verdunnen met 3 delen water/vruchtensap/frisdrank tot een concentratie van 50 mg/ml. Rectaal: 1200mg in 50ml voor de nacht Kinderen <i>Dosering in overleg met kinder-MDL-arts.</i>	Kinderen DIOS. <i>Alleen toe te dienen in overleg met kinder-MDL-arts.</i>	De effectiviteit van acetylcysteïne voor DIOS is niet onderzocht.
Amidotrizoïnezuur (Gastrografin®) (rectaal)	Volwassenen Rectaal: Coloninloop klysma: 100 ml Gastrografin in 400 ml water. Coloscopische toediening in terminale ileum. <i>Verminderde nierfunctie</i> Voorzichtigheid is geboden Kinderen Rectaal: Coloninloop klysma: 100 ml Gastrografin in 400 ml water	Volwassenen en kinderen DIOS. <i>Alleen toe te dienen in overleg met (kinder-)MDL-arts.</i>	Erg hypertoon, patiënt moet goed gehydrateerd zijn en ruim drinken. Indien orale inname van vocht niet mogelijk is, dan iv vocht toedienen. Off-label
Macrogol/electrolyten Macrogol	Volwassenen DIOS: Macrogol/electrolytenKlean-Prep: tot 4 sachets per dag Neussonde: gebruikelijke toedieningssnelheid 20-30m/min <i>Obstipatie:</i> Macrogol: op geleide klachten tot 10-20 gram per dag, bij voorkeur in 1 dosis 's ochtends. Macrogol/electrolyten: op geleide klachten tot 39,3 gram (3 sachets) per dag Kinderen <i>Fecale impactie:</i> 1 maand – 18 jaar: 1-1,5 g/kg/dag in 1 dosis. Maximaal 7 dagen.	Volwassenen DIOS en obstipatie Kinderen Obstipatie en fecale impactie	Volwassenen DIOS: de inhoud van alle 4 sachets dienen binnen 4-6u ingenomen te zijn. Klean-Prep: 1 sachet in 1 liter water. Kan oraal of per neussonde worden toegediend. Een enkelvoudige dosis domperidon 30 minuten voor start van de behandeling kan de maaglediging bevorderen. Kinderen < 2 jaar off-label

	Obstipatie: Macrogol/electrolyten: 1 maand – 18 jaar: 0,3-0,8 gram/kg/dag in 1 dosis. Zo nodig kunnen hogere onderhoudsdoseringen nodig zijn. Macrogol: 6 maanden – 1 jaar: 4 gram in 1 dosis 1 – 4 jaar: 4-8 gram in 1-2 doses 4 – 8 jaar: 8-16 gram 2 doses 8 – 18 jaar: 10-20 gram in 1 dosis DIOS: Klean-Prep: Op geleide van verdragen toedienen: 20-40 ml/kg in 8 uur, maximaal 4 l.		
Lactulose (oraal)	Volwassenen 15-45 ml in 1-2 doses Pas dosering aan op basis van respons. Kinderen A terme neonat: 334 - 667 mg/kg/dag in 1 - 2 doses (0,5 - 1 ml/kg/dag in 1 - 2 doses) 1 – 7 maanden: 400 - 700 mg/kg/dag in 1 - 2 doses 7 maand – 18 jaar: 600 - 2.000 mg/kg/dag in 1 - 2 doses , max: 66g/dag. In de praktijk kunnen echter soms hogere doseringen gegeven worden.	Volwassenen en kinderen Obstipatie	Kinderen Neonaten: off-label 7mnd-18jr: >10 gram/dag off-label

H. Botten

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Alendroninezuur	Volwassenen 70mg 1 keer per week <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR <30ml/min en dialyse: vermijd gebruik wegens gebrek aan gegevens Kinderen 3 – 18 jaar: 10mg 1dd. Alternatief: • 1-2mg/kg/week, maximum 70mg/week • Alleen te gebruiken door specialist met ervaring met dit middel.	Volwassenen Preventie en behandeling van osteoporose Kinderen Remming botresorptie	Kinderen Off-label
Calcium/vitamine D	Volwassenen Calciumsuppletie 500-1000 mg/dag Vitamine D 1dd 800IE	Volwassenen Preventie en behandeling van osteoporose	Bij calciuminname < 1000-1200 mg/dag. Suppletie van 1000 mg/dag vooral bij patiënt die helemaal geen zuivel gebruikt.
Denusomab	Volwassenen: 60mg/ml injectie sc in dij, buik of bovenarm 1 keer per 6 maanden	Volwassenen Behandeling van botverlies gerelateerd aan langdurige systemische glucocorticoidtherapie bij volwassenen met meer kans op fractures.	
Risedroninezuur	Volwassenen 35mg 1x per week GFR <30ml/min en dialyse: vermijd gebruik wegens gebrek aan gegevens Kinderen <40kg: 15mg/dosis 1x per week >40kg: 30-35mg/dosis 1x per week Alleen te gebruiken door een specialist met ervaring met dit middel.	Volwassenen Preventie en behandeling van osteoporose Kinderen Remming botresorptie	Kinderen Off-label

I. Hemoptoë

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Terlipressine	Volwassenen Aanvankelijk 1,7mg elke 4 uur; na de startdosis bij gewicht <50kg of bijwerkingen 0,85mg elke 4 uur. Nadat de bloeding onder controle is de behandeling 24 uur voortzetten, tot max. 48 uur. <i>Verminderde nierfunctie</i> Voorzichtigheid is geboden wegens risico op hyponatriëmie. Kinderen -	Volwassenen - Kinderen -	Terlipressin heeft een druk en antidiuretische werking waardoor het met grote voorzichtigheid gebruikt moet worden bij patiënten met hoge bloeddruk, artherosclerose, cardiale ritmestoornissen of coronairlijden. Continue monitoring van bloeddruk, Natrium, Kalium en vochtbalans is essentieel. Off-label
Tranexaminezuur	Volwassenen 1g 3-4dd <i>Verminderde nierfunctie</i> <i>oraal</i> GFR 30-50 ml/min: 15 mg/kg 2dd GFR 10-30 ml/min: 15 mg/kg 1dd Serumcreatinine >500 µmol/l en dialyse: 7,5 mg/kg 1dd <i>IV</i> GFR 30-50 ml/min: 10 mg/kg 2dd GFR 10-30 ml/min: 10 mg/kg 1dd Serumcreatinine >500 µmol/l en dialyse: 5 mg/kg 1dd Kinderen <i>oraal</i> < 40kg: 25-50mg/kg/dag in 3-4 giften Behandelduur: 7-10 dagen De intraveneuze vloeistof kan ook oraal worden toegediend. > 40kg: 3-4 gram/dag in 3-4 giften Behandelduur 7-10 dagen	Volwassenen Haemoptoë Kinderen Ernstige terug komende longbloeding mogelijk ontstaan door schimmelinfectie	Kinderen Geen onderzoek of evidence, alleen noodsituaties Oraal: off-label IV: < 1 jaar: Off-label > 1 jaar: dosering > circa 20 mg/kg/dag: off-label

	IV 25 mg/kg/dag in 3 - 4 doses Behandelduur: 7-10 dagen		
--	---	--	--

J. CF gerelateerde leveraandoeningen

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Ursodeoxycholzuur	Volwassenen 20-30mg/kg in 2-3 doses met een maximum van 1500 mg per dag. Kinderen >1 maand: 20-30mg/kg in 2-3 doses	Volwassenen en kinderen Hepatobiliaire aandoeningen bij CF	
Hepatitis A/B-vaccinatie	Volwassenen en kinderen Volgens gebruikelijke vaccinatieschema van het gekozen preparaat	Bij cirrose door CFRLD	

K. Immunomodulatoren

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Azitromycine	Volwassenen <40kg: 250 mg 3 keer/week ≥40kg: 500mg 3 keer/week Eventueel 1dd 250mg Kinderen <40kg: 250mg 3 keer/week ≥40kg: 500mg 3 keer/week	Volwassenen en kinderen Onderhoudsbehandeling bij kolonisatie met <i>P. aeruginosa</i> . Kinderen Onderhoudsbehandeling bij kolonisatie met <i>P. aeruginosa</i> . <i>Antibiotische profylaxe</i>	Als immunomodulator/anti-inflammatoir middel onafhankelijk van microbiologie.

L. CFTR modulatoren

Geneesmiddel	Dosering (toediening)	Indicatie	Extra informatie
Ivacaftor (Kalydeco®)	Volwassenen 150mg 2dd <i>Verminderde nierfunctie</i> GFR ≤30mL/min: de fabrikant adviseert om voorzichtigheid te zijn: pas de dosering indien nodig aan op basis van de respons en verdraagbaarheid. <i>Leverfunctiestoornis</i> Milde leveraandoening (Child-Pugh B): verlaag de dosering naar 150mg 1dd. Ernstige leveraandoening(Child-Pugh C): geen klinische ervaring – als voordelen opwegen tegen de risico's, overweeg een startdosering van 150mg 1dd op alternerende dagen en pas aan op basis van de respons en verdraagbaarheid. Kinderen ≥ 6 maanden • ≥5kg – 7kg: 25mg 2dd • ≥7kg - <14kg: 50mg 2dd • ≥ 14kg - <25kg: 75mg 2dd • ≥ 25kg: 150mg tablet 2dd	Volwassenen Patiënten met één van de volgende 'gating'-(klasse-III-)mutaties in het CFTR-gen hebben: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R. Patiënten met een R117H-mutatie in het CFTR-gen Kinderen Kinderen ≥12 maanden met één van de volgende 'gating'-(klasse-III-)mutaties in het CFTR-gen hebben: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N of S549R	Ivacaftor (Kalydeco) tabletten worden ook toegepast in combinatie met tezacaftor/ivacaftor tabletten als Symkevi/Kalydeco. Zie aldaar voor de dosering in combinatie met tezacaftor.
Lumacaftor/ ivacaftor (Orkambi)	Volwassenen 200mg/125mg, iedere 12 uur 2 tbl Kinderen 2 t/m 5 jaar: • < 14kg: 100/125mg 2dd Bij matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): Dag 1: 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor in 2 doses	Volwassenen Voor patiënten met een homozygote dF508 mutatie Kinderen Voor kinderen met een homozygote dF508 mutatie	Wanneer lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die reeds een krachtige CYP3A remmer gebruikt, moet de dosis tijdens de eerste week verlaagd worden conform het advies in de SmPC. Na 1 week dient de aanbevolen dosis ingenomen te worden. Wanneer de CYP3A-remmer wordt gestart bij patiënten die reeds lumacaftor/ivacaftor gebruiken is er geen dosisaanpassing nodig. Let op

	Dag 2: 100 mg lumacaftor + 125 mg ivacaftor in 1 dosis 's avonds Bij ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): 100 mg lumacaftor + 125 mg ivacaftor in 1 dosis. Of minder vaak. • >14kg: 150/188mg 2dd Bij matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): Dag 1: 300 mg lumacaftor + 376 mg ivacaftor in 2 doses Dag 2: 150 mg lumacaftor + 188 mg ivacaftor in 1 dosis 's avonds Bij ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): 150 mg lumacaftor + 188 mg ivacaftor in 1 dosis. Of minder vaak. 6t/m11 jaar: 100/125mg, iedere 12 uur 2tbl Bij matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor (2 tabletten 's ochtends in 1 tablet 's avonds) Bij ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): max 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor per dag in 2 doses. 12 jaar en ouder: 200/125mg, iedere 12 uur 2tbl Bij matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor (2 tabletten 's ochtends in 1 tablet 's avonds) Bij ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): max 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor per dag in 2 doses.		Lumacaftor is een sterke CYP-inductor. Bij staken moet mogelijk de dosering van andere geneesmiddelen verlaagd worden.
Tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Symkevi/Kalydeco)	Volwassenen 's ochtends 1 tablet Symkevi (tezacaftor/ ivacaftor 100mg/150mg) en 's avonds 1 tablet Kalydeco (ivacaftor 150mg) <i>Leverfunctiestoornis</i>	Volwassenen en kinderen ≥12 jaar Voor patiënten met een homozygote dF508 mutatie.	Let op: Symkevi/Kalydeco bestaat uit 2 afzonderlijke preparaten, die in combinatie voorgeschreven moeten worden. Dit zijn Symkevi (tezacaftor/ivacaftor 100mg/150mg) en Kalydeco (ivacaftor 150mg)

	Milde leveraandoening (Child-Pugh B): 1 tablet tezacaftor/ivacaftor 100mg/150mg 1dd; geen ivacaftor 150mg in de avond. Ernstige leveraandoening(Child-Pugh C): 1 tablet tezacaftor/ivacaftor 100mg/150mg 1dd, pas aan op basis van de respons en verdraagbaarheid; geen ivacaftor 150mg in de avond. Kinderen ≥12 jaar: 's ochtends 1 tablet Symkevi (tezacaftor/ivacaftor 100mg/150mg) en 's avonds 1 tablet Kalydeco (ivacaftor 150mg)		
--	---	--	--