



Disclaimer

- Deze slides zijn enkel voor persoonlijk gebruik en mogen niet zonder voorafgaandelijke toestemming verspreid worden

De vernieuwde dienst
pneumologie van het
AZ Sint-Maria Halle heet u
van harte welkom op haar
eerste artsensymposium

Adembenemende vernieuwing



Wij danken onze sponsors





19.00u Ontvangst met hapje en drankje

19.30u Voorstelling vernieuwde dienst pneumologie

19.50u Eerste hulp bij nieuwe longkankertherapieën
dr. Bart Forier

20.15u Astma: nieuwe wapens tegen een oude ziekte
dr. Mike Ralki

20.40u Opnieuw ziek: wanneer denken aan primaire
immuundeficiënties?
dr. Frederik Staels

21.05u Nieuwigheden in COPD
dr. Dorian Bivort

21.30u SOS pneumoloog:
kort en krachtige antwoorden op frequent
voorkomende longproblemen in uw praktijk*

21.45u Netwerkmoment met hapje en drankje



Voorstelling vernieuwde dienst pneumologie

Eerste hulp bij nieuwe longkankertherapieën
dr. Bart Forier

Astma: nieuwe wapens tegen een oude ziekte
dr. Mike Ralki

Opnieuw ziek: wanneer denken aan primaire immuundeficiënties?
dr. Frederik Staels

Nieuwigheden in COPD
dr. Dorian Bivort

SOS pneumoloog:
kort en krachtige antwoorden op frequent voorkomende
longproblemen in uw praktijk

Netwerkmoment met hapje en drankje



Inhoud

- Wie zijn wij?
- Waar staan wij voor?
- Wat doen wij?
- Contactgegevens



Inhoud

- **Wie zijn wij?**
- Waar staan wij voor?
- Wat doen wij?
- Contactgegevens



Dienst pneumologie: wie zijn wij?

Dr. Mike Ralki



- Studeerde aan KU Leuven
- Behaalde een bijzondere bekwaming intensieve zorg in UZ Leuven
- Behaalde een master in management en beleid van de gezondheidszorg aan KU Leuven
- Actief in AZ Sint-Maria sinds 2022



Dienst pneumologie: wie zijn wij?

Dr. Colin Cordemans



- Studeerde aan KU Leuven
- Behaalde een bijzondere bekwaming intensieve zorg in UZ Leuven
- Behaalde een master verzekeringsgeneeskunde en medische expertise aan KU Leuven en is opgenomen in het nationaal register voor gerechtsdeskundigen
- Actief in AZ Sint-Maria sinds 2014, diensthoofd intensieve zorg sinds 2017 en erkend stagemester intensieve zorg sinds 2019



Dienst pneumologie: wie zijn wij?

Dr. Hong Nguyen



- Studeerde aan KU Leuven
- Behaalde een bijzondere bekwaming somnologie in UZ Leuven, inclusief ESRS-erkenning
- Volgde bijkomende opleiding respiratoire infectiologie
- Actief als pneumoloog in OLV Aalst sinds 2021
- Actief in AZ Sint-Maria sinds september 2023, als onderdeel van een samenwerkingsverband



Dienst pneumologie: wie zijn wij?

Dr. Inge Muylle



- Studeerde aan KU Leuven en ULB
- Behaalde een bijzondere bekwaming respiratoire oncologie
- Bijzondere expertise in behandeling tuberculose en andere mycobacteriële infecties
- Actief in AZ Sint-Maria sinds september 2023, als onderdeel van een samenwerkingsverband



Dienst pneumologie: wie zijn wij?

Dr. Frederik Staels



- Studeerde aan KU Leuven
- Behaalde een doctoraat in immunologie, toegespitst op volwassenen met een afweerstoornis
- Specialiseert zich in immunologie/allergie
- Actief in AZ Sint-Maria vanaf september 2024



Dienst pneumologie: wie zijn wij?

Dr. Bart Forier



- Studeerde aan KU Leuven
- Specialiseert zich in respiratoire oncologie
- Actief in AZ Sint-Maria vanaf oktober 2024



Dienst pneumologie: wie zijn wij?

Dr. Dorian Bivort



- Studeert aan KU Leuven
- Zal zich specialiseren in obstructief longlijden en respiratoire problemen bij sporters
- Actief in AZ Sint-Maria vanaf 2025



Inhoud

- Wie zijn wij?
- **Waar staan wij voor?**
- Wat doen wij?
- Contactgegevens



Dienst pneumologie: waar staan wij voor?

Kwaliteit

Toegankelijkheid

Samenwerking



Dienst pneumologie: waar staan wij voor?

Kwaliteit

- Grotere groep met verschillende superspecialisaties binnen pneumologie
- Keuze voor volledige vernieuwing van toestellen in longfunctielabo en bronchoscopie-eenheid met volledige integratie in patiëntendossier KWS/MyNexuz app
- Keuze voor uitbreiding van het longfunctielabo (FENO, histamineprovocatietest, ergospirometrie)
- Aanstelling onco-coaches Katleen en Faith
- Actieve deelname aan ziekenhuisbrede Qualicor accreditatie



Dienst pneumologie: waar staan wij voor?

Toegankelijkheid

- Grotere groep pneumologen
- Dringende consultaties binnen twee werkdagen op vraag van huisarts
- Conventietarieven
- Maximale toepassing derdebetalersregeling
- Consultaties in Nederlands, Frans of Engels
- Ziekenhuisbrede introductie elektronisch patiëntendossier KWS: patiënt heeft toegang tot alle verslagen en kan mobiele afspraken maken via MyNexuz-app



Dienst pneumologie: waar staan wij voor?

Samenwerking

- Duidelijke en tijdige verslagen voor huisarts
- Introductie van “pneumfoon”
- Symposium “adembenemende vernieuwing”
- Samenwerkingen dienst intensieve zorg, oncologie, cardiologie, revalidatie, NKO
- Samenwerkingsverband dienst pneumologie OLV Aalst

02 / 363 66 22

Pneumofoon AZ Sint-Maria Halle
Huisarts - Medisch – Dringend



Pneumofoon 02/ 363 66 22

- Pneumoloog van dienst op Ma tem Vr 9u-17u
- **Huisarts – Medisch – Dringend → pneumofoon (02/363 66 22)**
 - **Concrete vraag** omtrent patiënt die u zelf behandelt
Vb. keuze antibioticum, keuze beeldvorming
 - **Hulp bij inschatting** over dringendheid of plaats van zorg
vb. zelf behandelen vs pneumoloog vs spoed
 - **Dringende consultatie < 2 werkdagen**
vb. longletsel verdacht voor tumor, slecht evoluerende pneumonie
- **Andere (Patiënt – administratief – niet-dringend) → secretariaat pneumologie (02/ 363 62 44 en 02/363 62 45)**
 - NIET doorgeven aan patiënten
 - NIET voor puur administratieve vragen
 - NIET voor afspraken voor problemen die niet dringend zijn



Inhoud

- Wie zijn wij?
- Waar staan wij voor?
- **Wat doen wij?**
- Contactgegevens



Dienst pneumologie: wat doen wij?

Bij ons team kan je terecht voor de diagnose en behandeling van volgende ziekten of klachten:

- Astma
- Allergie
- COPD
- Longkanker
- Longvlieskanker
- Respiratoire infecties
- Interstitiële longziekten
- Onverklaarde kortademigheid
- Onverklaarde hoest
- Longproblemen bij sporters
- Slaapgeneeskunde



Dienst pneumologie: wat doen wij?

Allergie

- Momenteel:
 - diagnostiek voor aero-allergenen (priktesten)
 - diagnostiek onverklaarde urticaria
 - desensibilisatie voor insectenallergieën (onderhoudsfase)
- Toekomst (2024-2025):
 - diagnostiek én desensibilisatie voor aero-allergenen bij allergisch astma
 - diagnostiek én desensibilisatie voor insectenallergieën (wespen, bijen,..)
 - diagnostiek en concreet advies ivm antibiotica-allergieën
- NIET: contactallergieën (dermatologie), voedselallergieën (gastro-enterologie)



Dienst pneumologie: wat doen wij?

Slaapgeneeskunde

- Slaaplabo: diagnostisch polysomnografie bij vermoeden slaapapnoesyndroom
- Slaapendoscopie: via dienst NKO
- Therapie (MRA en CPAP) via nauwe samenwerking dienst NKO en dienst pneumologie OLVA



Dienst pneumologie: wat doen wij?

Longfunctielabo

- Klassieke longfunctietesten: spirometrie (+/- bronchodilatatie), weerstand, longvolumes (bodybox), diffusiecapaciteit, spirometrie zittend/liggend, MIP/MEP/P0.1
- FENO (**NIEUW**)
- Histamineprovocatietesten (**NIEUW**)
- Ergospirometrie (**NIEUW**)
- Priktesten voor aero-allergenen
- Bloedgasmeting
- 6-min wandeltest

Dienst pneumologie: wat doen wij?





Dienst pneumologie: wat doen wij?

Endoscopie-unit

- Videobronchoscopie
- EBUS (**NIEUW, vanaf oktober 2024**)
- Echogeleide pleurale puncties of drainages

Dienst pneumologie: wat doen wij?





Inhoud

- Wie zijn wij?
- Waar staan wij voor?
- Wat doen wij?
- **Contactgegevens**



Dienst pneumologie: contactgegevens

CONTACTEER ONS RECHTSTREEKS - ÉNKEL VOOR DRINGENDE VRAGEN

pneumfoon	dringende medische vragen, uitsluitend voor artsen	02 363 66 22
oncocoach	dringende oncologische vragen, voor patiënten en artsen	02 363 61 28

STEL ANDERE VRAGEN OF MAAK EEN AFSpraak

tel.	02 363 62 44 - 02 363 62 45
mail	secretariaatpneumologie@sintmaria.be
afspraak maken	mynexuzhealth-app of mynexuz.be meer info op www.sintmaria.be/online-afspraken-boeken

ALGEMENE INFO

www.sintmaria.be/pneumologie





Voorstelling vernieuwde dienst pneumologie

Eerste hulp bij nieuwe longkankertherapieën

dr. Bart Forier

Astma: nieuwe wapens tegen een oude ziekte
dr. Mike Ralki

Opnieuw ziek: wanneer denken aan primaire immuundeficiënties?
dr. Frederik Staels

Nieuwigheden in COPD
dr. Dorian Bivort

SOS pneumoloog:
kort en krachtige antwoorden op frequent voorkomende
longproblemen in uw praktijk



Nevenwerkingen bij immunotherapie

- Inleiding
- Epidemiologie van nevenwerkingen
- Types van nevenwerkingen
- Diagnostiek & aanpak van immuun related adverse events (irAEs)
- Implicaties van irAEs
- Take home messages



Hoe vaak ziet u patiënten behandeld met immuuntherapie in uw praktijk?

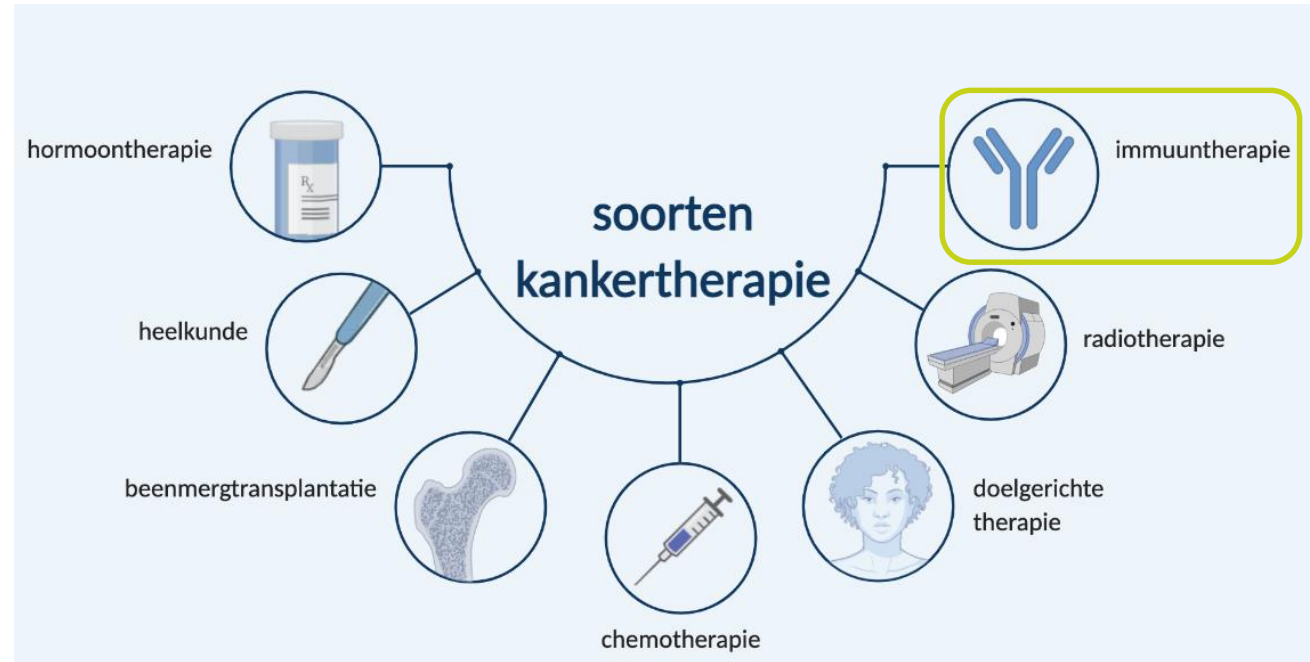
1. Dagelijks
2. Wekelijks
3. Maandelijks
4. Zelden



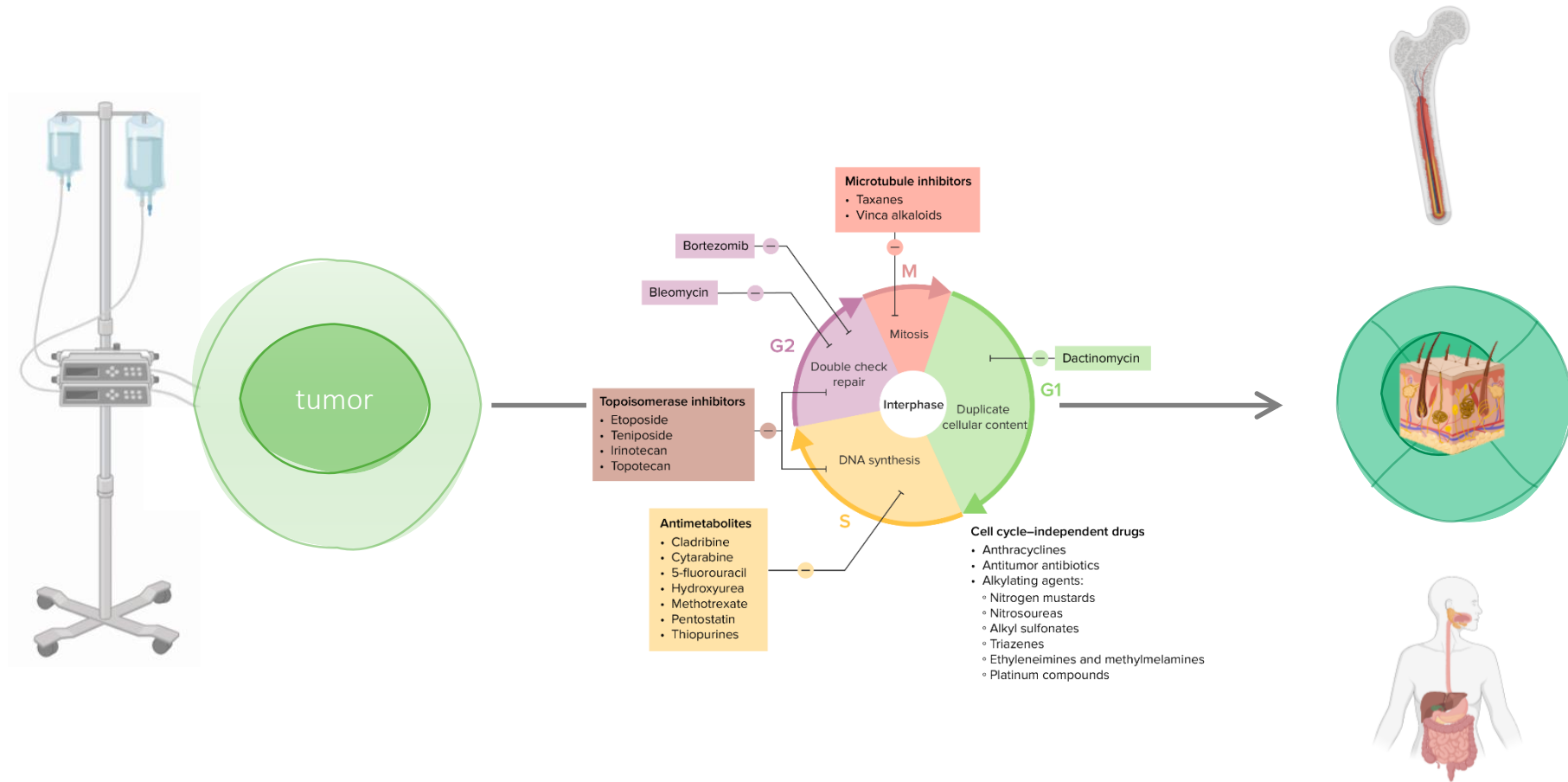
Hoe vaak wordt u geconfronteerd met nevenwerkingen van immuuntherapie?

1. Dagelijks
2. Wekelijks
3. Maandelijks
4. Zelden

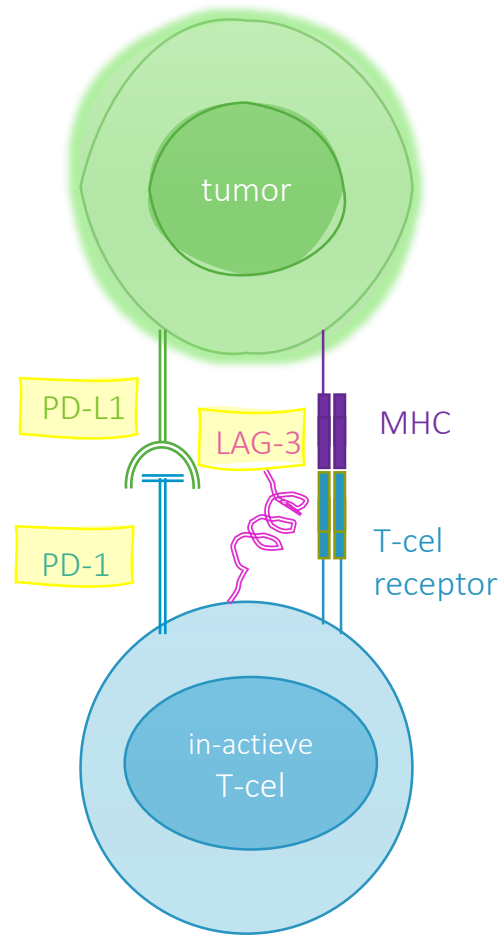
1. Inleiding



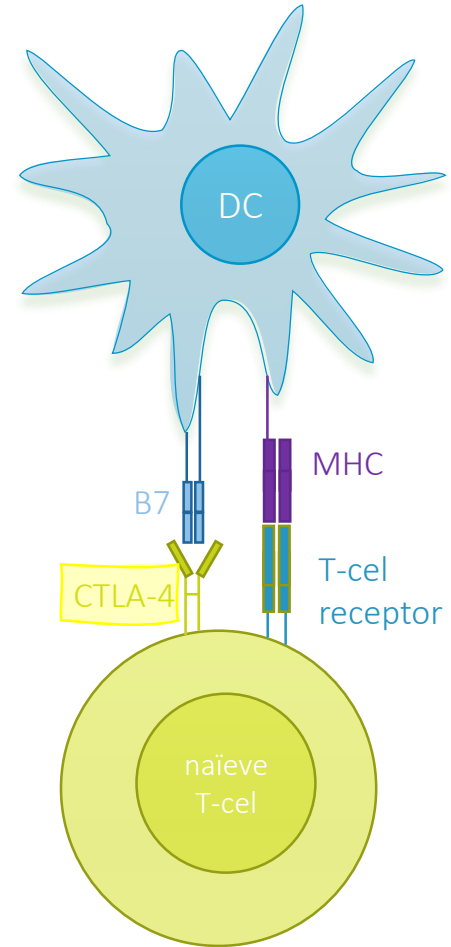
Chemotherapie



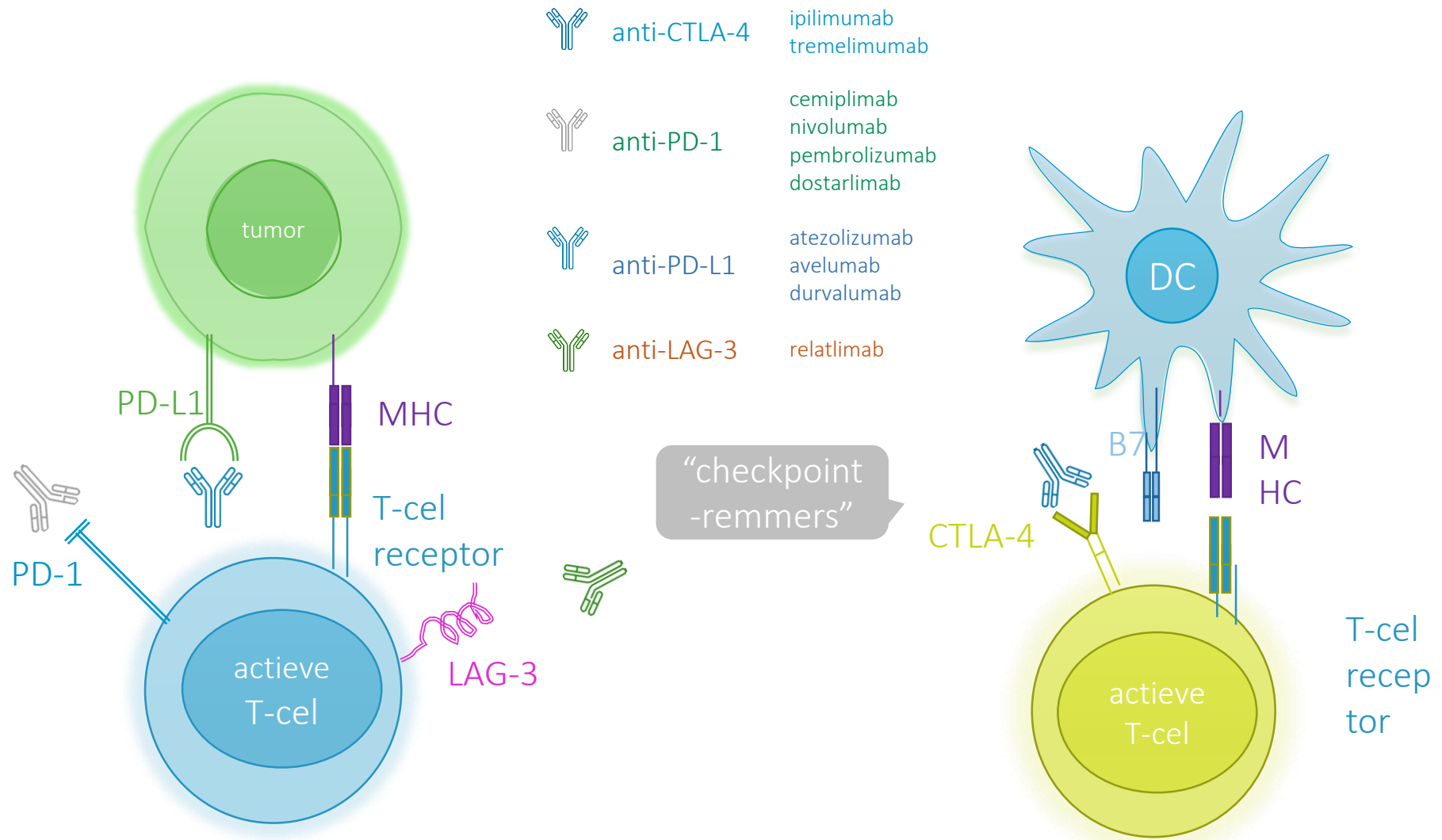
Immunotherapie



checkpoint



Mechanisme van immuuncheckpointblockade



Indicaties checkpointinhibitoren



Metastatisch

Niet-curatief (palliatief)

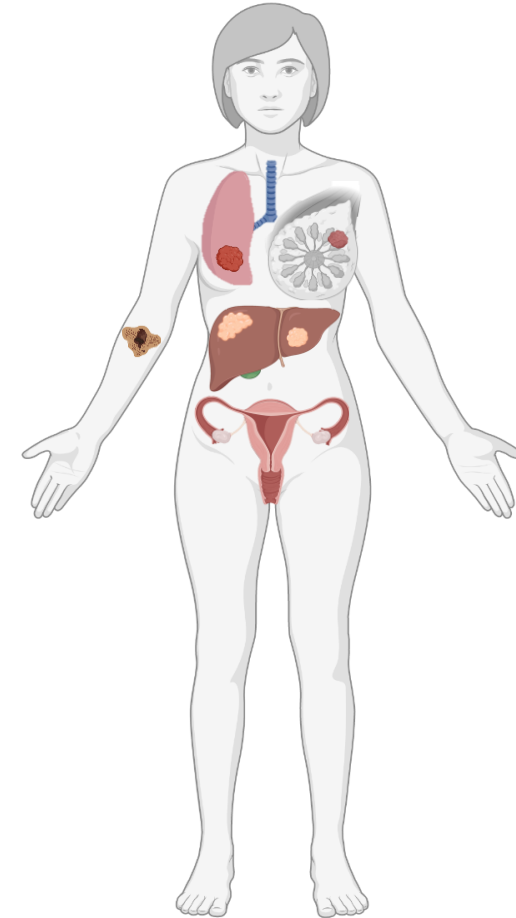
Adjuvant

- Na chemoradiotherapie
- Na heekunde

In opzet curatief

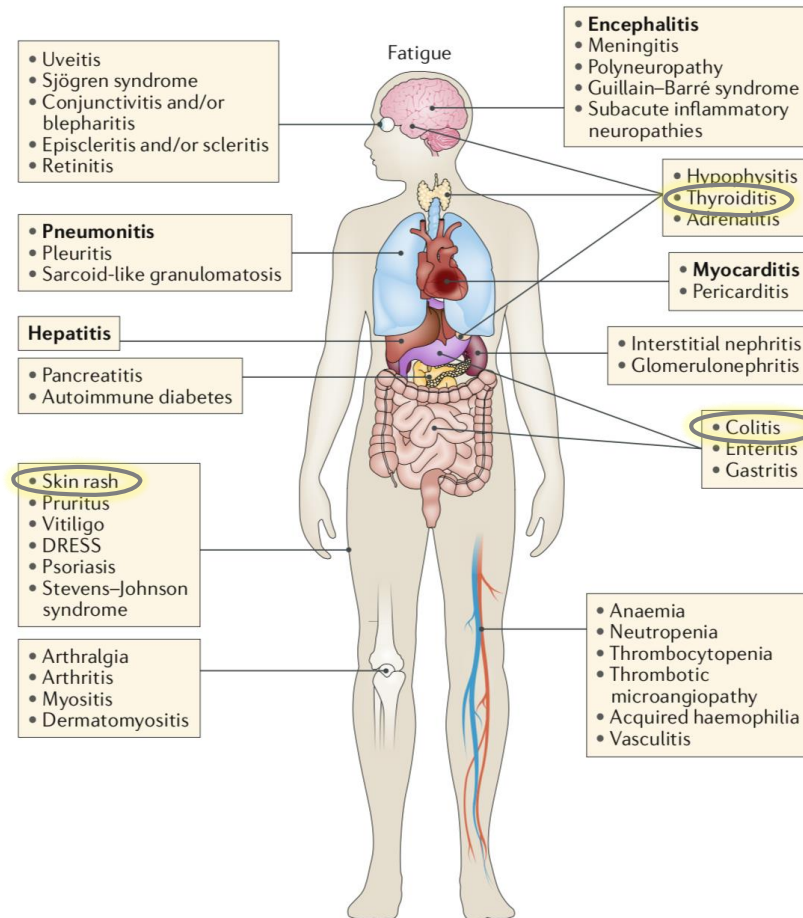
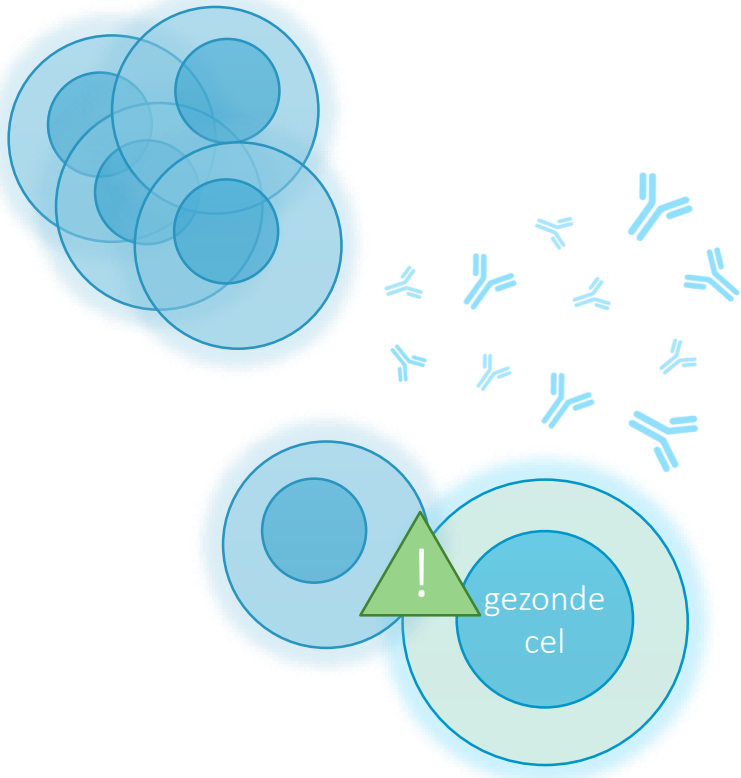
Neo-adjuvant: voorafgaand aan heekunde

Peri-adjuvant: voor en na heekunde



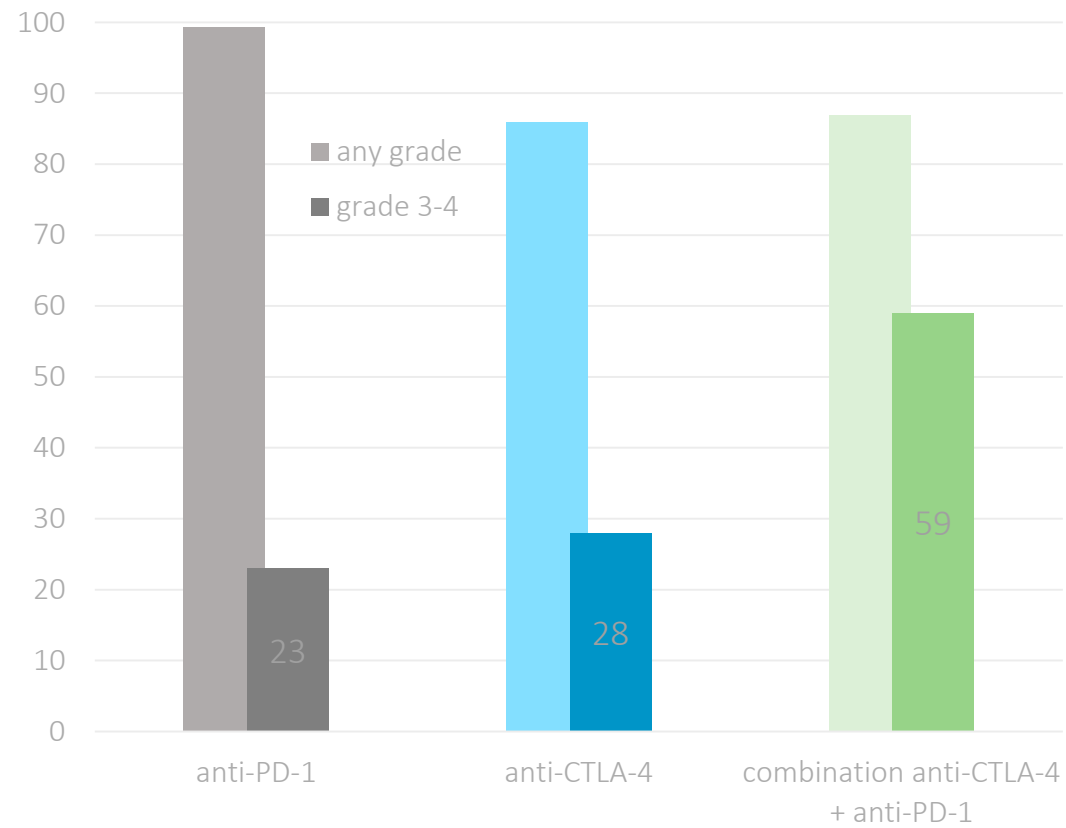
Immune related adverse events (IrAEs)

≈ auto-immune reacties







2. Epidemiologie

Incidentie van irAE



Gradering - common toxicity criteria for adverse events (CTCAE)

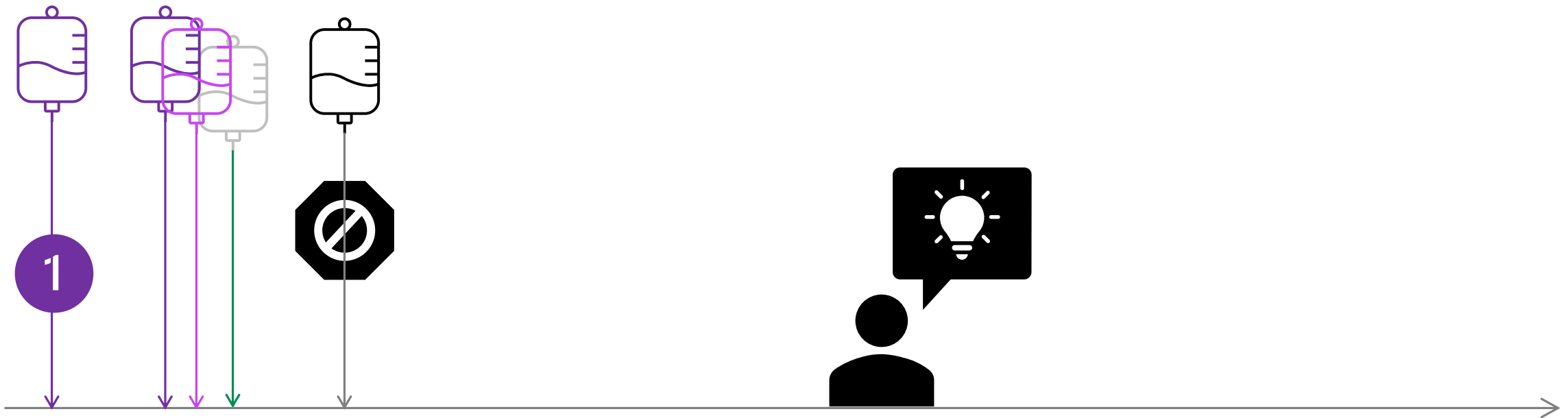
graad	beschrijving		behandeling
graad 1	geen impact op dagelijks functioneren		immunotherapie verder symptomatische therapie
graad 2	bepaalde impact op dagelijks functioneren		uitstel van immunotherapie eventueel topische/systemische corticoïden
graad 3	ernstig, hospitalisatie vaak geïndiceerd		uitstel tot definitieve stop van immunotherapie systemische immuunsuppressie
graad 4	levensbedreigend		definitieve stop immunotherapie systemische immuunsuppressie



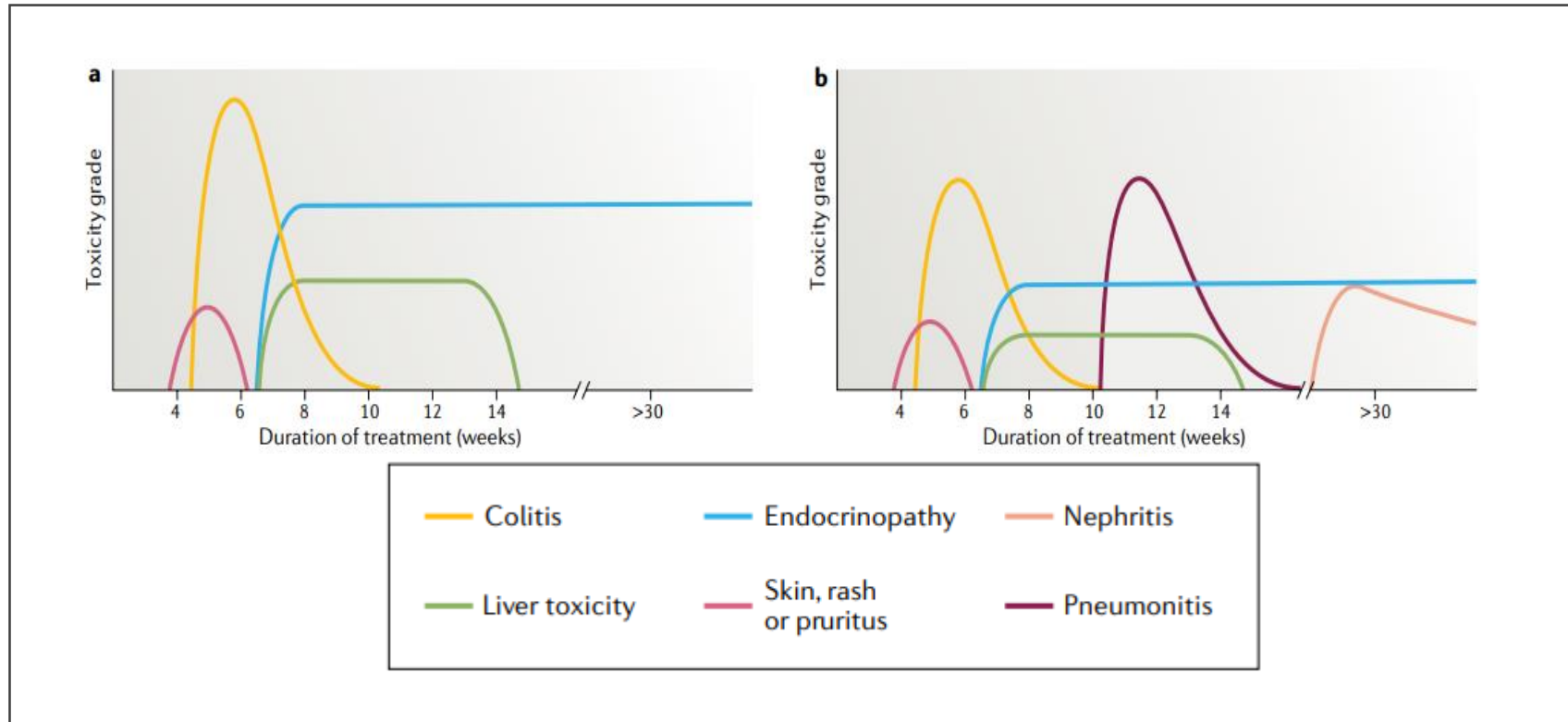
Timing van irAE



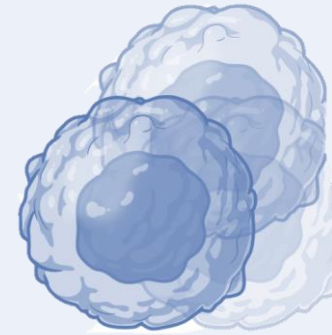
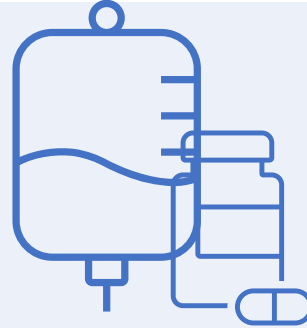
Nevenwerkingen kunnen optreden vanaf de **eerste dosis** tot **maanden/jaren na stoppen** van immuuntherapie.



Timing van irAE

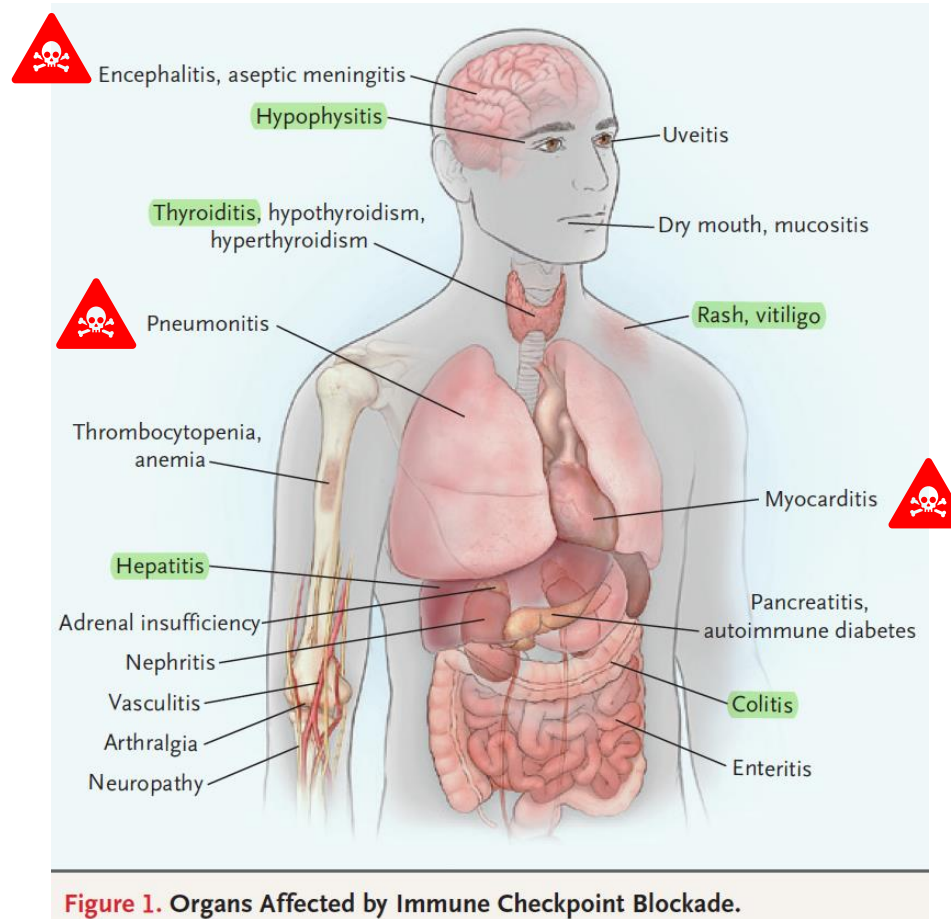


Risicofactoren voor irAE



vroeger irAE	combi- vs monotherapie	verder gevorderde ziekte
auto-immuunziekte	anti-CTLA4	type kanker
transplantatie	anti-PD(L)1	
chronische (virale) infectie	Anti-CTLA4+anti-PD(L)1	
microbioom?		
genetica? geslacht?		

3. Types van irAEs



Cutane toxiciteit



- Frequent! (> 50% any grade toxicity)
- Vroegtijdig (weken)
- Meestal laaggradig: zelden noodzaak tot onderbreken van therapie

Aspecifiek:



- Jeuk
- Maculopapulaire rash
- Lichenoïde erupties

Management:



- Zonprotectie, mijden irritantia
- Emollientia
- Antihistaminica
- Topische corticoïden
- (systemische corticoïden)

Overleg / consult dermatologie

- Bij diagnostische twijfel (evt biopsie)
- Bij persisterende klachten
- Bij hooggradige AE (BSA)
- Zelden noodzaak systemische corticoïden

Cave SJS/TEN



- Systemische klachten
- Blaarvorming
- Mucosale aantasting

Gastro-intestinale toxiciteit



(Entero)colitis



- Meest frequente vorm van GI toxiciteit
 - 10-35% diarree any grade
 - 10-15% colitis
- Vroegtijdig: mediaan 4 weken (CTLA-4) tot 4 maanden (PD-1)
- Kan optreden maanden tot 1 jaar na therapiestop



- Diarree
- Abdominale pijn, krampen
- Minder frequent: koorts, RBPA



- Uitsluiten alternatieve diagnoses
- Laaggradig verwijzing voor endoscopisch nazicht en biopsie



graad 1	<4x boven baseline/dag, geen ziek gevoel	immuuntherapie verder, symptomatische therapie
graad 2	4-6x boven baseline/dag of pijn of bloed/slijm of nachtelijk	immuuntherapie on hold, steroïden per os
graad 3-4	>7x boven baseline/dag, dehydratatie, hospitalisatie nodig	hospitalisatie, pauze immuuntherapie, steroïden per os/intraveneus

Endocriene disfunctie



- Frequent
- Zelden nood aan therapiepauze
- Zelden nood aan corticoïden
- **Vaak permanent**

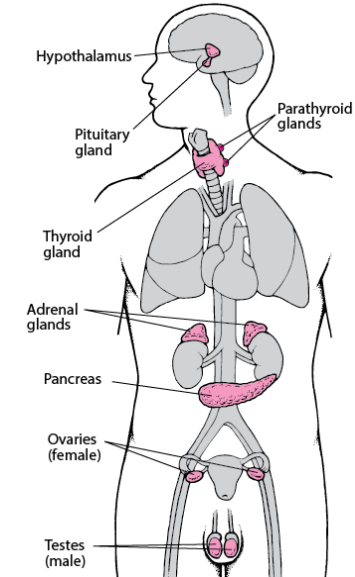


- Hypo vs hyperthyreoïdie (vaak hypo na hyper)
- Hypofysitis met hypopituitarisme
- Bijnierschorsinsufficiëntie
- Diabetes mellitus

Management:



- Meestal gedetecteerd bij routine bloednames: opstart hormoonsuppletie van deficiënte as.
- Nauw overleg met endocrinologie
- Zelden noodzaak systemische corticoïden



- Extreme vermoeidheid onder ICI: cave Addison of hypothyreoïdie.
- Adrenocorticotrope as laagdrempelig te screenen

Pneumonitis



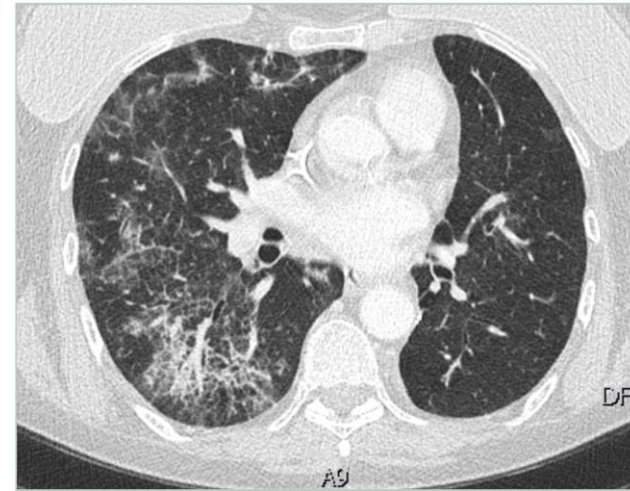
- Zeldzaam 1-4% (tot 10% bij combinatie)
- Graad 3-4 1%
- Gevaarlijk: 35% van ICI-gerelateerde sterfte
- Risicofactoren: longlijden, tabagisme, histologie (SCC?), Radiotherapie, targeted therapie.



- Dyspneu, hoest, desaturatie
- Soms asymptomatisch vastgesteld op routine CT



- Alternatieve diagnoses exploreren (infectieus, cardiaal, PE,...)
- HRCT thorax: aspecifiek – organiserende pneumonie, matglasverdichtingen. Laattijdig evolutie naar fibroserend longlijden.
- Longfunctie (DLCO daling, restrictie)
- Laagdrempelig broncho-alveolaire lavage



Cave snel evolutieve, onverklaarde hoest/dyspnee bij patient onder ICI



graad 1	asymptomatisch, ground glass changes op CT, <25% longparenchym	monitoring, eventueel uitstel therapie
graad 2	dyspnee, hoest, thoracale pijn	pauze immuuntherapie, antibiotica, steroïden per os
graad 3-4	ademnood, hypoxie, levensbedreigend	stop immuuntherapie, steroïden IV, empirische antibiotica



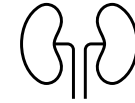
Neurologisch

- meningitis
- encephalitis



Renaal

- nefritis



zeer
zeldzaam
<2%

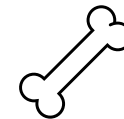
Cardiaal

- myocarditis
- pericarditis
- aritmie



Hematologisch

- ITP
- aplastische anemie





- Een van de meest frequent gerapporteerde nevenwerkingen (20%)
- Onderliggende oorzaken uitsluiten (anemie, endocriene dysfunctie)
- Vaak geen duidelijke onderliggende oorzaak
- Frustrerend voor patiënt, omgeving, zorgverleners.
- Impact belangrijker naarmate duur van respons langer wordt.



Opsporen van irAE's



- Patiënteducatie ivm meest frequente en ernstige nevenwerkingen voor start
- Actief bevragen bij visites voor therapie
- Gericht klinisch onderzoek
- Technische onderzoeken
 - Systematische bloednames
+ gerichte screening obv klachten
 - Systematische beeldvorming
 - Gerichte onderzoeken obv klachten
- Alertheid zorgverleners en patiënt (educatie!)

4. Aanpak van bijwerkingen



- Immuunsuppressieve therapie (vaak corticosteroiden)
- Geen prospectieve trials > variabele praktijk
- Multidisciplinaire aanpak: overleg met orgaanspecialisten






SPECIAL ARTICLE

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

J. Haanen^{1†}, M. Obeid^{2,3,4†}, L. Spain^{5,6,7}, F. Carbonnel^{8,9}, Y. Wang¹⁰, C. Robert^{11,12}, A. R. Lyon^{13,14}, W. Wick^{15,16}, M. Kostine¹⁷, S. Peters⁴, K. Jordan^{18,19} & J. Larkin²⁰, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

Aanpak in functie van graad



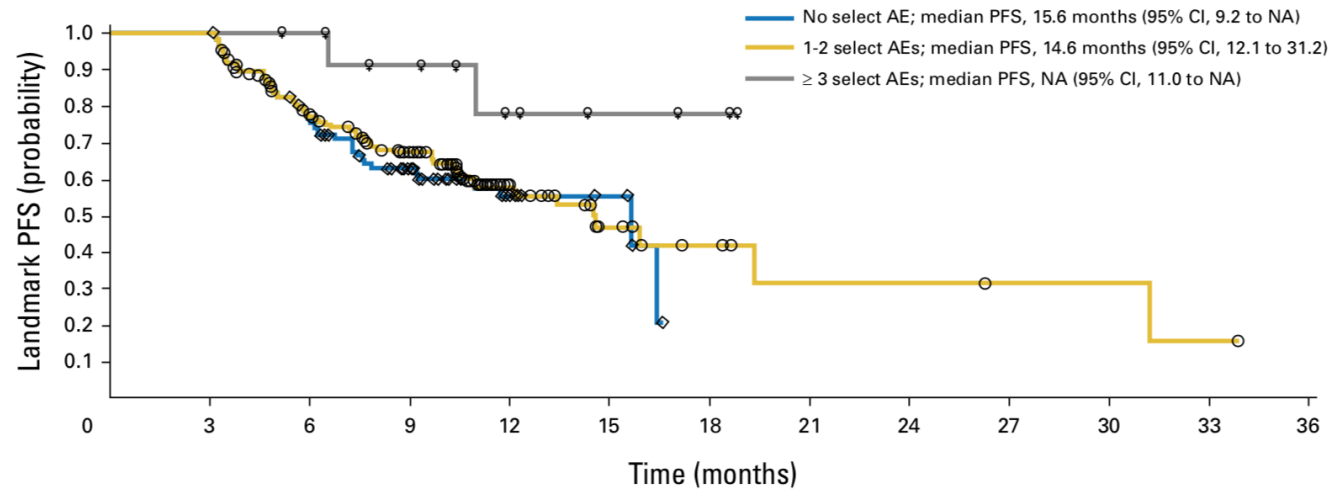
graad	beschrijving	behandeling	
graad 1	geen impact op dagelijks functioneren	immuuntherapie verder symptomatische therapie	
graad 2	bepaalde impact op dagelijks functioneren	uitstel van immuuntherapie eventueel topische/systemische corticoïden	
graad 3	ernstig, hospitalisatie vaak nodig	uitstel tot definitieve stop van immuuntherapie systemische immuunsuppressie	
graad 4	levensbedreigend	definitieve stop immuuntherapie systemische immuunsuppressie	

Verdere implicaties van irAE's



Optreden van irAE – is dit ernstig?

- meer irAE → meer anti-tumor immuniteit?
- ~~geen irAE → geen effect?~~



No. of patients at risk

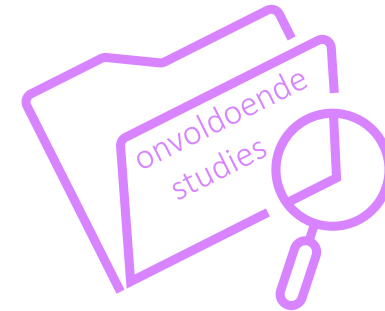
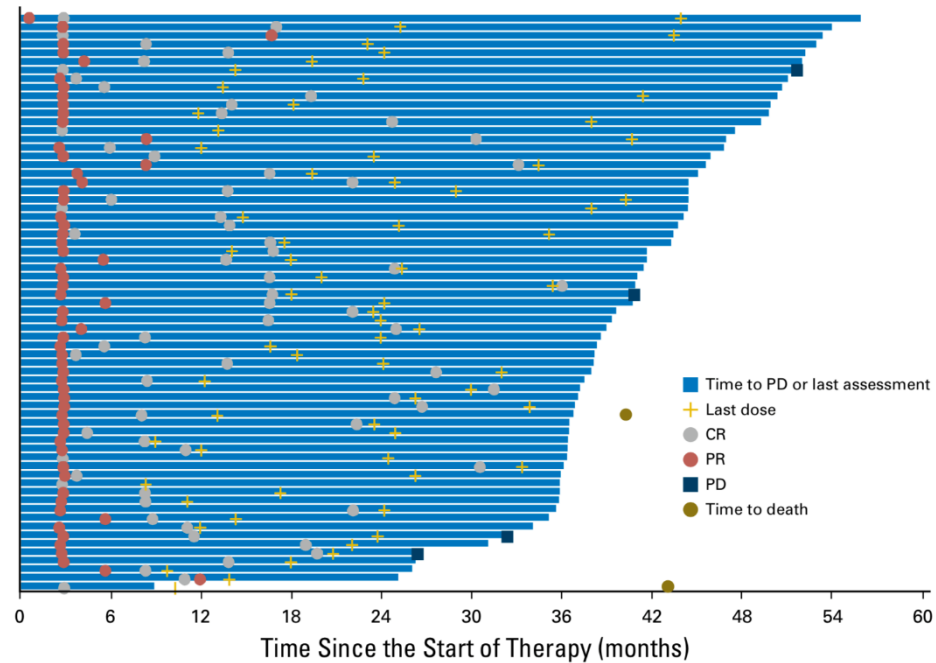
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
No select AE	110	73	47	17	5	0	0	0	0	0	0	0	0
1-2 select AEs	186	134	99	35	13	6	3	3	2	2	1	0	0
≥ 3 select AEs	13	12	9	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

Verdere implicaties van irAE's



Is het nodig om immuuntherapie te herstarten?

Vaak aanhoudende respons na stop



Verdere implicaties van irAE's



Is het veilig om immunotherapie te herstarten?

Afhankelijk van:

- Ernst van irAE
- Stadium van kanker
- Behandelingsalternatieven



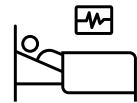
Strategieën

- Herintroductie van zelfde agens
- Switch van anti PD-L1 naar anti PD-1 (of vice-versa)
- Herintroductie onder dekking van immuunsuppressieve therapie

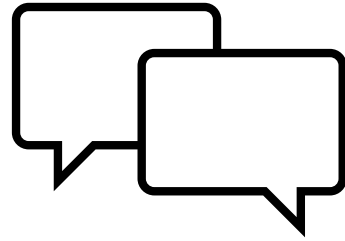
Communicatie!



Huisarts



patiënt



Oncoloog



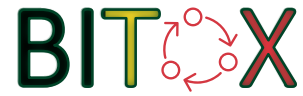
Orgaanspecialist



multidisciplinair team




Multidisciplinaire aanpak



Home » Immunomanager » Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board (BITOX)










Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board (BITOX)

Agenda → **How to present a case** →  →

BSMO immunomanager



www.bsmo.be/bitox

 Joint pathology →	 Colitis →	 Skin toxicity →
 Hepatic toxicity →	 Nephrotoxicity →	 Neurologic toxicity →
 Pneumonitis →	 Endocrine toxicity →	 Muscle pathology →

Home » Immunomanager » Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board (BITOX) » Joint Pathology

Overview

Joint Pathology

Arthralgia <ul style="list-style-type: none">No clinical swellingJoint painStiffness <p>Choose →</p>	Inflammatory arthralgia <ul style="list-style-type: none">No signs of inflammationNo Joint swellingAwaking of pain at nightEarly morning stiffness (>30min)Pain at rest <p>Contact your rheumatologist in case of doubt about presence of arthritis</p> <p>Choose →</p>	Arthritis <ul style="list-style-type: none">Signs of inflammationJoint swellingAwaking of pain at nightEarly morning stiffness (>30min)Pain at restMultiple joints may be affected <p>Choose →</p>
---	---	---

Previous page

Home » Immunomanager » Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board (BITOX) » Joint Path

Overview

Arthralgia – Grade 1


Symptom Grade 1 →

Management escalation pathway

- Initiate analgesia with paracetamol and/or NSAID (if not contraindicated)
- Continue ICPI



Take home messages

- Prevalentie van immuuntherapie stijgt – vele tumortypes, alle stadia
- Patiënt onder immuuntherapie = 
- Immuun related adverse events:
 - Frequent en potentieel ernstig
 - Zeer variabele symptomatologie – “anders dan anders”
 - Tijdig onderkennen en behandelen → communicatie en verwijzing
- Aanpak is bij uitstek een multidisciplinair gegeven



Eerste hulp bij nieuwe longkankertherapieën
dr. Bart Forier

Astma: nieuwe wapens tegen een oude ziekte

dr. Mike Ralki

Opnieuw ziek: wanneer denken aan primaire immuundeficiënties?
dr. Frederik Staels

Nieuwigheden in COPD
dr. Dorian Bivort

SOS pneumoloog:
kort en krachtige antwoorden op frequent voorkomende
longproblemen in uw praktijk



Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Inhoud

- **Diagnose**
 - **Toch niet zo simpel**
 - **Maak het simpel**
- **Behandeling**
 - **Doelstelling: astmacontrole**
 - **Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools**
 - **Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap**
 - **Stap 1 en 2: AIRonly**
 - **Stap 3 en 4: (S)MART**
 - **Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering**
 - **Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)**
- **Besluit**



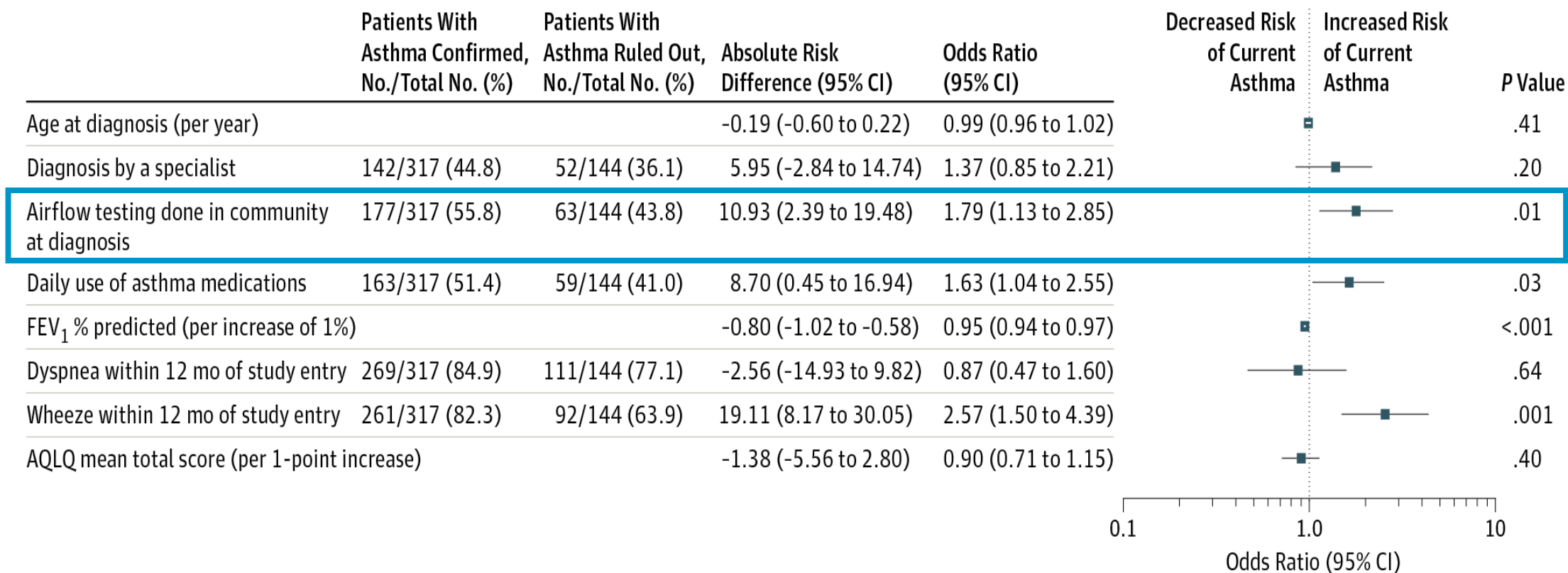
Diagnose: “toch niet zo simpel”

- **Overdiagnose: 30%**
 - Gemiste andere diagnoses
 - Nevenwerkingen van ICS/OCS
 - Meerkost



Diagnose: “toch niet zo simpel”

Predictors voor correcte diagnose





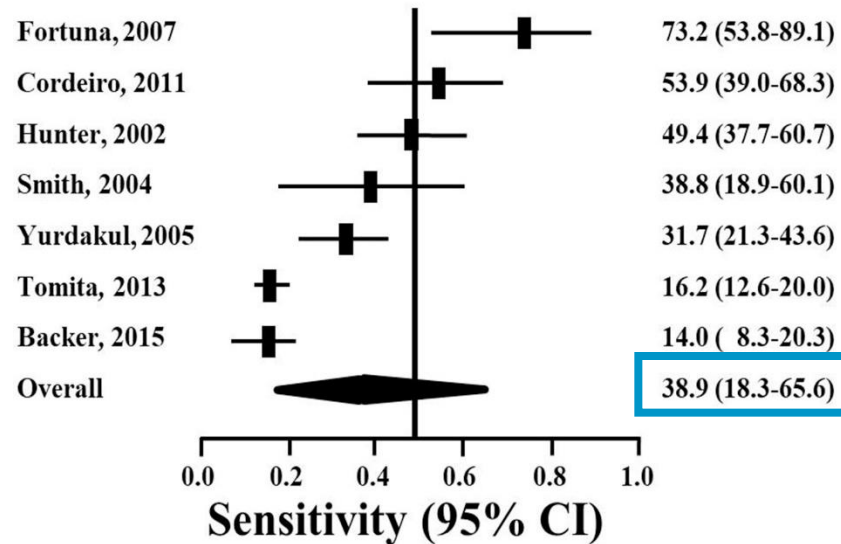
Diagnose: “toch niet zo simpel”

- **Overdiagnose: 30%**
 - Gemiste andere diagnoses
 - Nevenwerkingen van ICS/OCS
 - Meerkost
- **Onderdiagnose: 20-70%**
 - Onderbehandeling: persisterende lage HR-QoL, acute exacerbaties, evolutie naar irreversibel astma
 - ?Meerkost

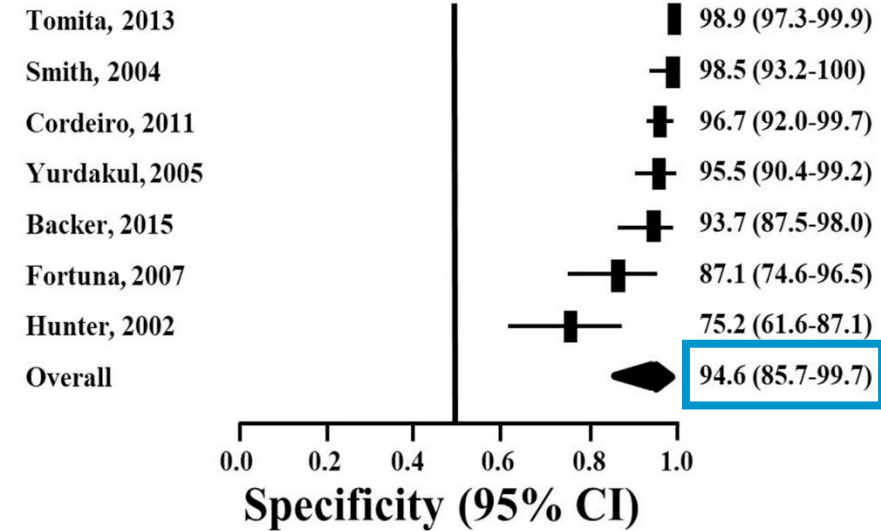


Diagnose: “toch niet zo simpel”

Performantie spirometrie voor correcte diagnose



Veel vals negatieven



Weinig vals positieven



Diagnose: “toch niet zo simpel”

Take home messages

- Vermijd overdiagnose: laat een spirometrie uitvoeren bij vermoeden van astma.
 - Een spirometrie met reversibele luchtwegobstructie is quasi diagnostisch voor astma (hoge specificiteit).
- Vermijd onderdiagnose: een normale spirometrie sluit astma niet uit (lage, variabele sensitiviteit).



Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - **Maak het simpel**
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Diagnose “maak het simpel”

STAP 1: klinische verdenking astma

Astma = chronisch
Variabiliteit (tijd/intensiteit) en triggers van respiratoire klachten = belangrijke clue voor astma
Wheezing is niet altijd astma
Geïsoleerde thoracale druk door inspanning of koude: denk ook aan het hart
Geïsoleerde chronische hoest of chronische productieve hoest meestal niet astma
! Aandacht voor veranderde expositie (oa werk) bij late-onset astma

STAP 2: spirometrie met bronchodilatatie (4p Ventolin®)

FEV1/FVC < LLN pre-BD én
FEV1/FVC > LLN post-BD én
BDR +12% én +200mL

FEV1/FVC < LLN pre-BD én
FEV1/FVC < LLN post-BD

Normaal

Astma: start therapie

pneumoloog

STAP 3a of STAP 3b

Irreversibel astma? ACOS? COPD? BOS?



Diagnose “maak het simpel”

STAP 3a: pneumoloog voor histamineprovocatietest

Wacht niet met behandeling zo klinisch noodzakelijk

Stop langwerkende inhalatietherapie (ICS/LABA) 48u en kortwerkende inhalatietherapie (SABA/SAMA) 12u voordien

STAP 3b: proeftherapie met ICS/LABA met opvolging na 4 weken (kliniek én inhalatietechniek én spirometrie)

- Kliniek beter én FEV1 +12% of +200mL = zekerheidsdiagnose astma
- Kliniek beter maar spirometrie idem = twijfel: verwijs pneumoloog (cave langdurige therapie met ICS/LABA voor iets wat geen astma was)
- Kliniek niet beter en FEV1 +12% of +200mL = twijfel, verwijs pneumoloog
- Kliniek niet beter en spirometrie niet beter = erg veel twijfel, verwijs pneumoloog



Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - **Doelstelling: astmacontrole**
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Doelstellingen

Astma “controle”:

- **Symptoomcontrole:** zo weinig mogelijk respiratoire symptomen (ACT meer dan 20)

EN

- **Laag toekomstig risico op:**
 - Acute exacerbaties
 - Evolutie naar irreversibel astma

EN

- **Adequaat gebruik therapie zonder nevenwerkingen**



Doelstellingen

Take home message

- Goede symptoomcontrole \neq laag exacerbatierisico
- Risicofactoren voor toekomstige exacerbaties:
 - Onvoldoende symptoomcontrole
 - Hoog gebruik van enkel SABA of inadequaat ICS-gebruik
 - Exacerbatievoorgeschiedenis (frequentie/ernst)
 - Comorbiditeiten: obesitas, zwangerschap, GERD, sinusitis
 - Expositie: roken, luchtvervuiling, allergenen
 - Longfunctie: lage FEV1, hoge BDR
 - Inflammatie: hoge bloedeosinofilie, hoog FeNO



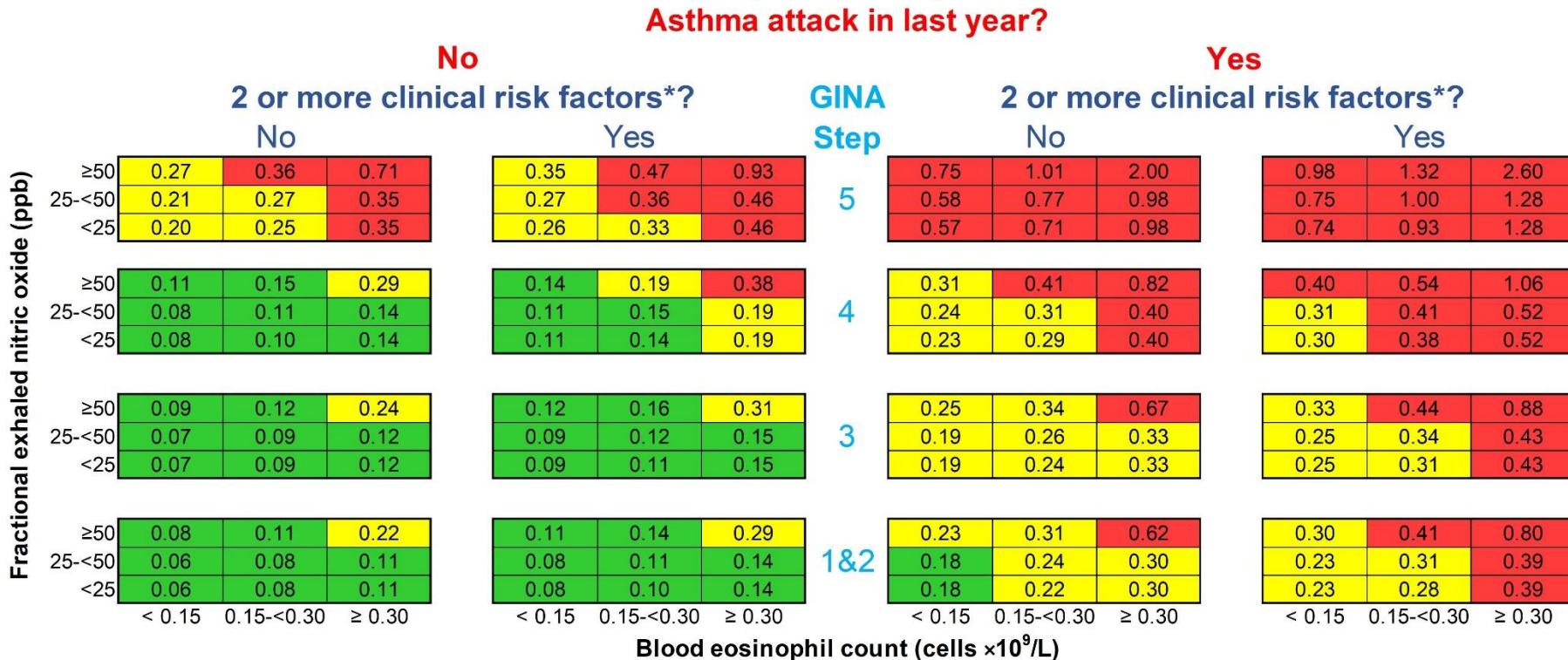


Doelstellingen

Laat het orakel spreken

The prototype OxfoRd Asthma attaCk risk ScaLE (ORACLE)

www.oraclescore.com





Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - **Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools**
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Inhalatietechniek

Adequaat gebruik therapie zonder nevenwerkingen: “inhalatietechniek”

- Foutief gebruik bij **30%** → duidelijke negatieve impact op patiëntenuitkomsten
- **Informeert** de patiënt: “MyPuff” app en [website](#)
- **Demonstreer** zelf aan de patiënt
- **Delegeer** aan de apotheker
 - Multipelen RCT's, ook in België: inhalatietechniek én compliantie stijgt van 75% naar 90-93%
 - Vermelding op voorschrift: “aanleren en evalueren inhalatietechniek” of “GGG”
 - RIZIV-vergoeding ikv “Goed Gebruik Geneesmiddelen”
- **Evalueer**: vraag patiënt om puffers steeds mee te brengen



Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - **Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap**
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Basisprincipes

- Hoeksteen van de behandeling is **altijd ICS**
(\Leftrightarrow COPD)
- Meest gebruikte raamwerk voor de behandeling is “GINA trap”

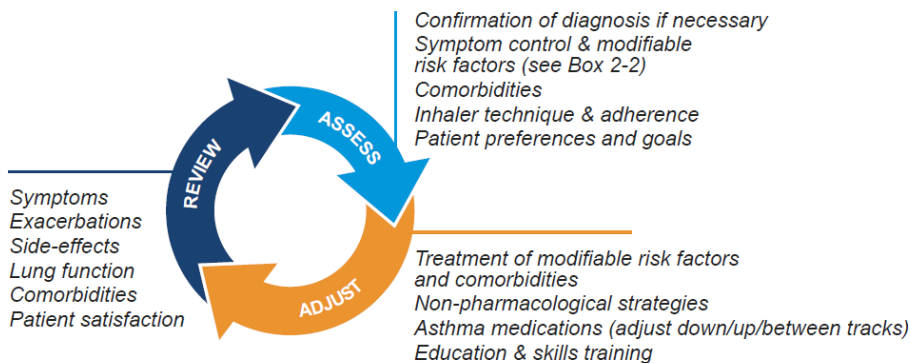
Basisprincipes



GINA 2023 – Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER

Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

STEPS 1 – 2

As-needed-only low dose ICS-formoterol

STEP 3

Low dose maintenance ICS-formoterol

STEP 4

Medium dose maintenance ICS-formoterol

STEP 5

Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol*

See GINA severe asthma guide

TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER

Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

STEP 1

Take ICS whenever SABA taken*

STEP 2

Low dose maintenance ICS

STEP 3

Low dose maintenance ICS-LABA

STEP 4

Medium/high dose maintenance ICS-LABA

STEP 5

Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: as-needed ICS-SABA*, or as-needed SABA

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA, or add HDM SLIT

Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT

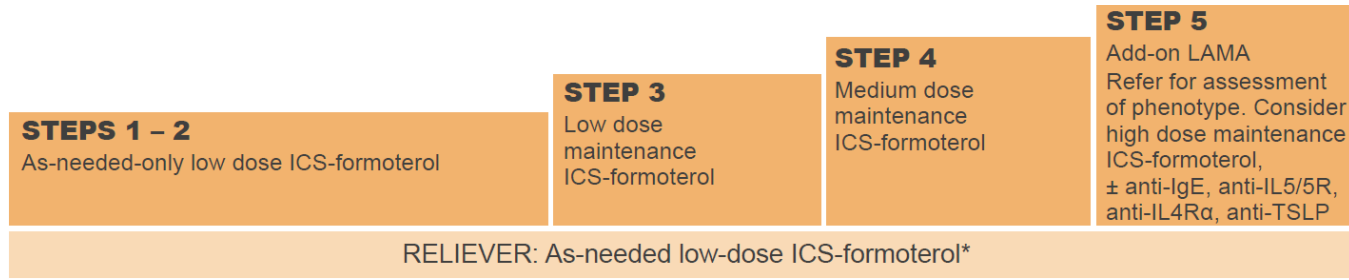
Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS

Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects

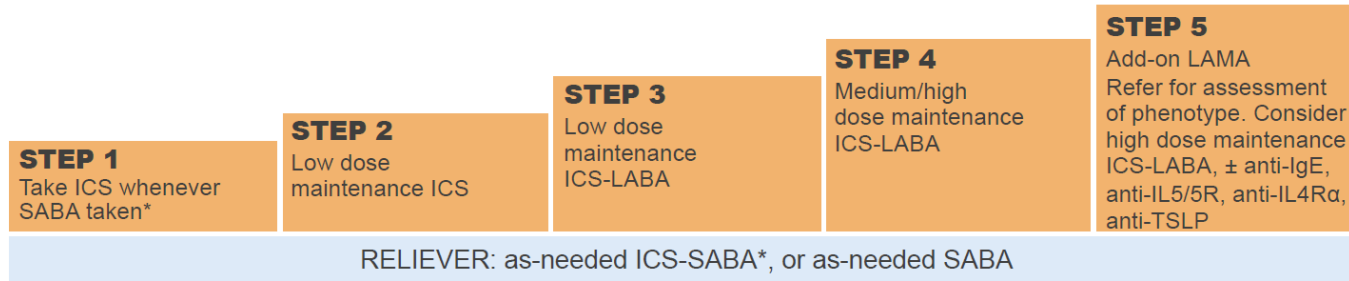


Basisprincipes (GINA 2023, +12j)

TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER
Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen



TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER
Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment



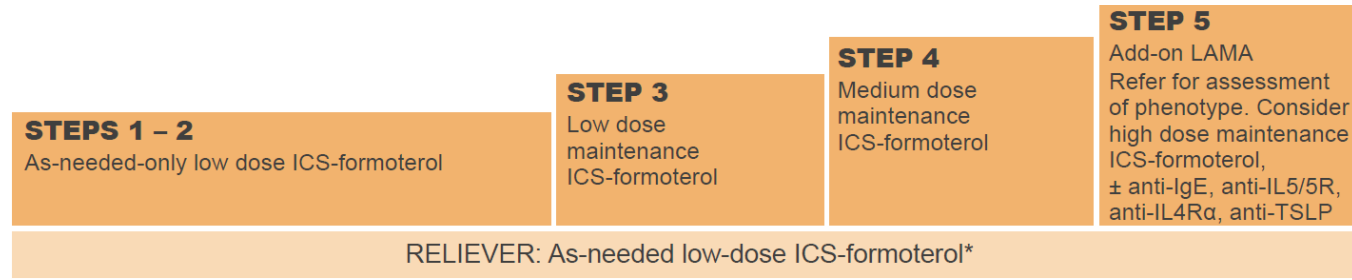
Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

	<i>Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA, or add HDM SLIT</i>	<i>Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT</i>	<i>Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS</i>	<i>Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects</i>
--	--	--	---	---



Basisprincipes (GINA 2023, +12j)

TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER
 Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen



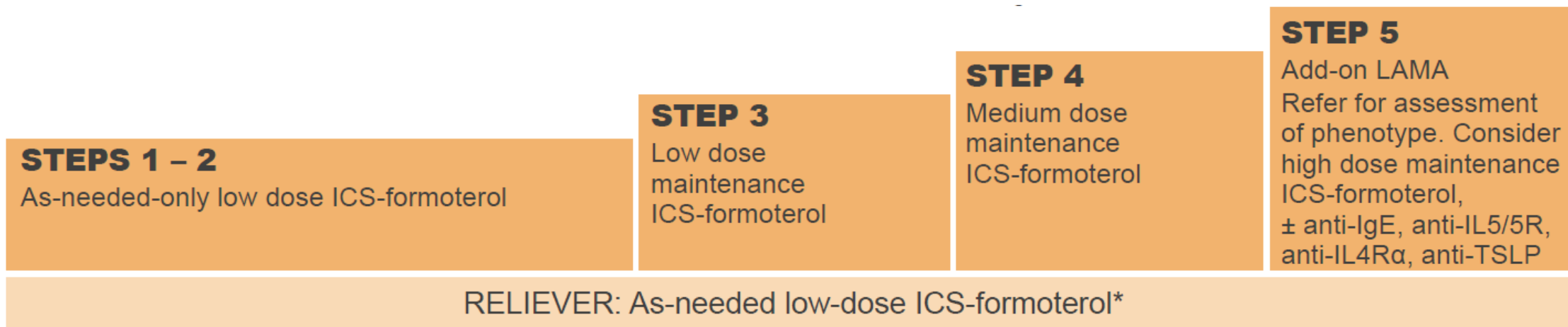
See GINA severe asthma guide

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

	Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	---	---	--	--



Basisprincipes (GINA 2023, +12j)



See GINA severe asthma guide

Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS

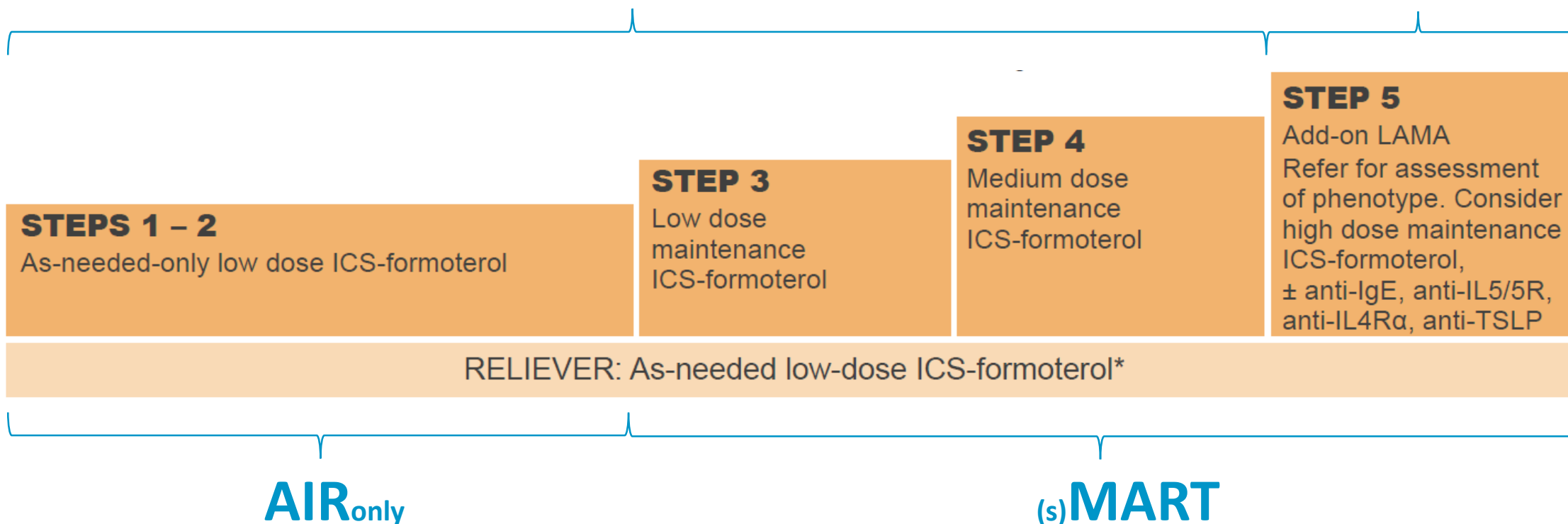
Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects



Basisprincipes (GINA 2023, +12j)

Huisarts +/- pneumoloog

pneumoloog



See GINA severe asthma guide

AIR = Anti-Inflammatory Reliever
MART = Maintenance and Reliever Therapy

Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS

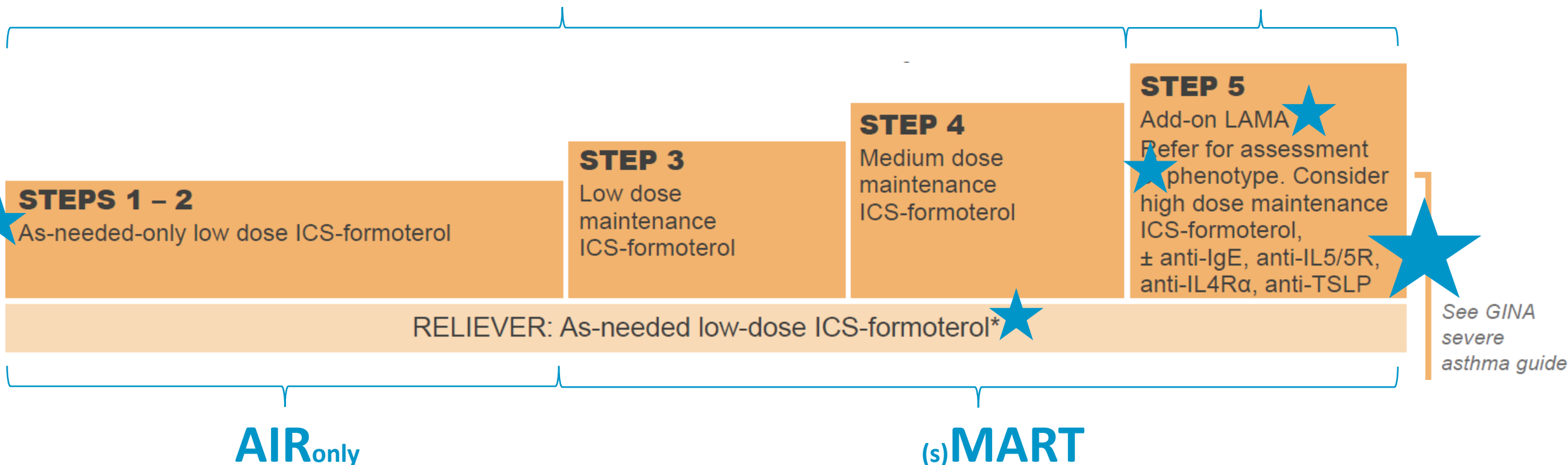
Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects



Basisprincipes (GINA 2023, +12j)

Huisarts +/- pneumoloog

pneumoloog



AIR = Anti-Inflammatory Reliever
MART = Maintenance and Reliever Therapy

Add LAMA or LTRA or
★HDM SLIT, or switch to
high dose ICS

Add azithromycin (adults) or
LTRA. As last resort consider
adding low dose OCS but
consider side-effects



Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - **Stap 1 en 2: AIRonly**
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Astmabehandeling stap 1: AIR_{only}

- Absolute voorkeur **lage dosis ICS + formoterol zo nodig** in plaats van SABA (Ventolin[®]) zo nodig
 - Significant minder acute exacerbaties met OCS-nood: OR 0,45 (0,34-0,60)
NNT = 19
 - Significant minder spoedgevallencontacten of hospitalisaties: OR 0,35 (0,20-0,60) **NNT = 47**



AIR = Anti-Inflammatory Reliever



Astmabehandeling stap 2: AIR_{only}

- Voorkeur **lage dosis ICS + Formoterol zo nodig** in plaats van lage dosis ICS onderhoud + SABA (Ventolin[®]) zo nodig
 - Geen verschil in acute exacerbaties met OCS-nood: OR 0,79 (0,59-1,07)
 - Significant minder spoedgevallencontacten of hospitalisaties: OR 0,63 (0,44-0,91) **NNT = 145**
 - Significante lagere dosis ICS (MDD 154ug vs MDD 257ug)

AIR = Anti-Inflammatory Reliever



Astmabehandeling stap 1 en 2: AIR_{only}

- Enkel formoterol preparaten mogelijk (FABA: snelle onset actie)
 - Airbufo[®] , Bufomix[®] , Inuvair[®] , Symbicort[®]
- Alle studies in deze stap met budesonide (ICS) preparaten gebeurd
 - Airbufo[®] , Bufomix[®] , Symbicort[®]
- Andere ICS-preparaten met formoterol zijn waarschijnlijk in deze stap ook geschikt, op basis van evidentie voor gebruik als MART in stap 3-5
 - Inuvair[®]
- **Dosis: laagste dosis 1 puff zo nodig**
 - Airbufo[®] , Bufomix[®] , Symbicort[®] 160/4,5ug (max 12 puffs)
 - Inuvair[®] 100/6ug (max 8 puffs)



Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - **Stap 3 en 4: (S)MART**
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Astmabehandeling stap 3: (s)MART

- Voorkeur **lage dosis ICS + Formoterol in onderhoud en zo nodig** in plaats van lage dosis ICS + LABA in onderhoud + Ventolin[®] zo nodig:
 - Significant minder acute exacerbaties met OCS-nood of spoedgevallencontact of hospitalisatie: OR 0,55 (0,47-0,64)
 - Significant beter longfunctie: FEV1 +47mL (5,41-83,12)
 - Minder astma-symptomen: ACQ -0,11 (-0,17 -0,06)

MART = Maintenance and Reliever Therapy



Astmabehandeling stap 4: (s)MART

- Voorkeur **medium dosis ICS + Formoterol in onderhoud en zo nodig** in plaats van medium dosis ICS + LABA in onderhoud + Ventolin[®] zo nodig:
 - Significant minder acute exacerbaties met OCS-nood of spoedgevallencontact of hospitalisatie: OR 0,73 (0,52-0,98)
 - Geen effect op longfunctie
 - Astma-symptomen niet onderzocht

MART = Maintenance and Reliever Therapy



Astmabehandeling stap 3 en 4: (s)MART

- Enkel formoterol preparaten mogelijk (FABA: snelle onset actie)
 - Airbufo[®], Bufomix[®], Inuvair[®], Symbicort[®]
- Studies in deze stappen met budesonide en beclometasone (ICS) preparaten gebeurd
 - Airbufo[®], Bufomix[®], Inuvair[®], Symbicort[®]
- **Dosis stap 3: laagste dosis 2x1 inh/dag + 1 inh zo nodig**
 - Airbufo[®], Bufomix[®], Symbicort[®] 160/4,5ug 2x1inh/dag + zo nodig (max 12 inh/dag)
 - Inuvair[®] 100/6ug 2x1 inh/dag (max 8 inh/dag)
- **Dosis stap 4: laagste dosis 2x2 inh/dag + 1 inh zo nodig**
 - Airbufo[®], Bufomix[®], Symbicort[®] 160/4,5ug 2x1inh/dag + zo nodig (max 12 inh/dag)
 - Inuvair[®] 100/6ug 2x1 inh/dag (max 8 inh/dag)



Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - **Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering**
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Astmabehandeling stap 5

- Onvoldoende astmacontrole met minstens stap 4 → pneumoloog
- **“Moeilijk behandelbaar astma”** = alle patiënten met onvoldoende astmacontrole met minstens stap 4 (= minstens medium dose ICS+LABA) 20%
 - Diagnose bevestigen: “not all wheezing is asthma”
 - Inhalatietechniek optimaliseren
 - Compliantie optimaliseren (minder dan 80% bij 65%)
 - Comorbiditeiten behandelen (roken, expositie, sinusitis, EGPA, ABPA,..)
 - Vaccinatiestatus optimaliseren
- **“Ernstig astma”** = alle patiënten met onvoldoende astmacontrole met minstens stap 4 én na optimalisatie van bovenstaande 5%
 - Niet-biologische opties
 - Biologische opties



Astmabehandeling stap 5: opties

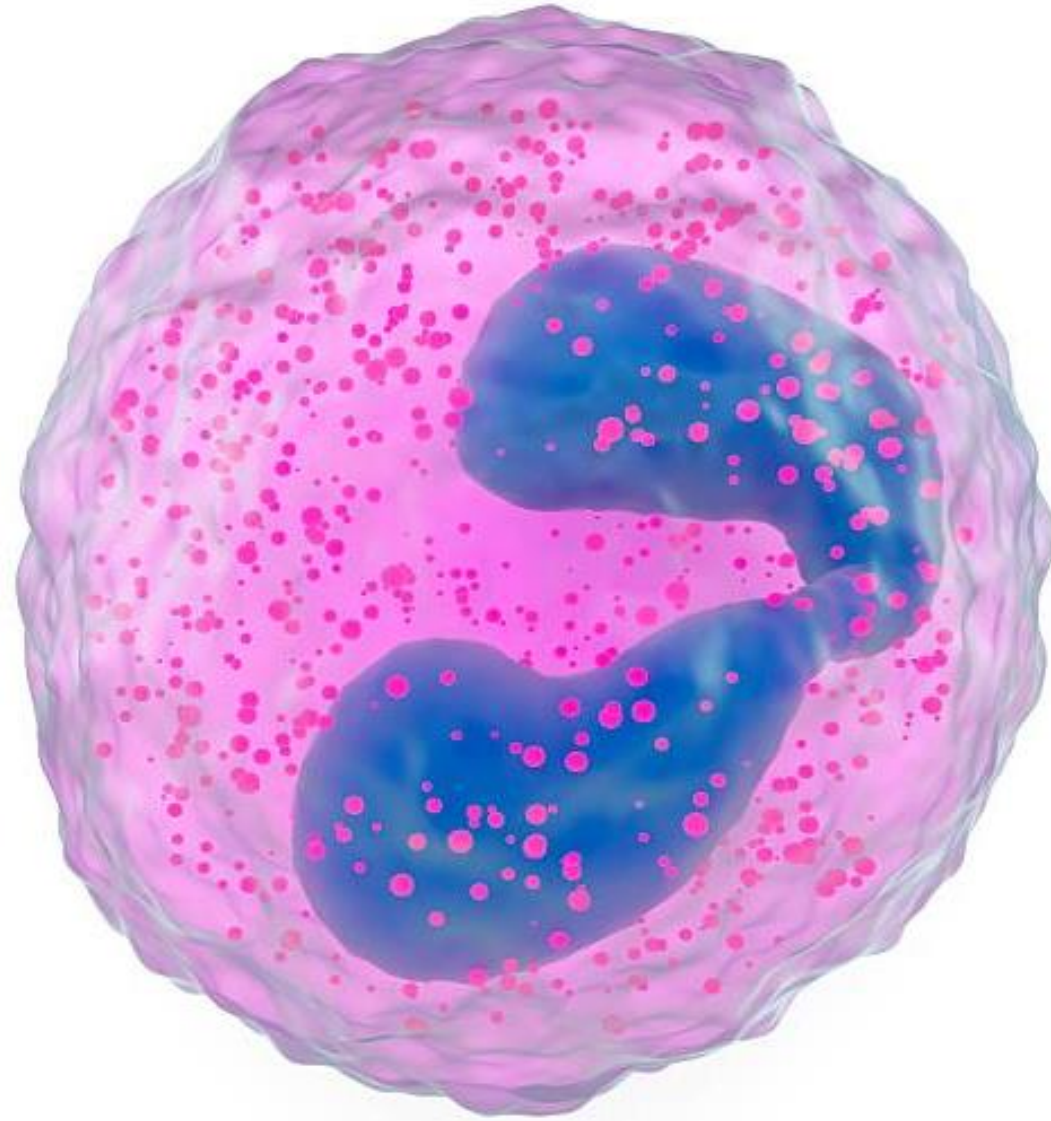
- Toevoegen LAMA
- Dosisverhoging ICS: hoge dosis ICS/LAMA
- Toevoegen Montelukast
- **Take home message**
- **STAP 5: de pneumoloog denkt na: wie moet wat hebben ???**
- **Brachythermoplastie**
- **(Toevoegen orale corticoïden)**



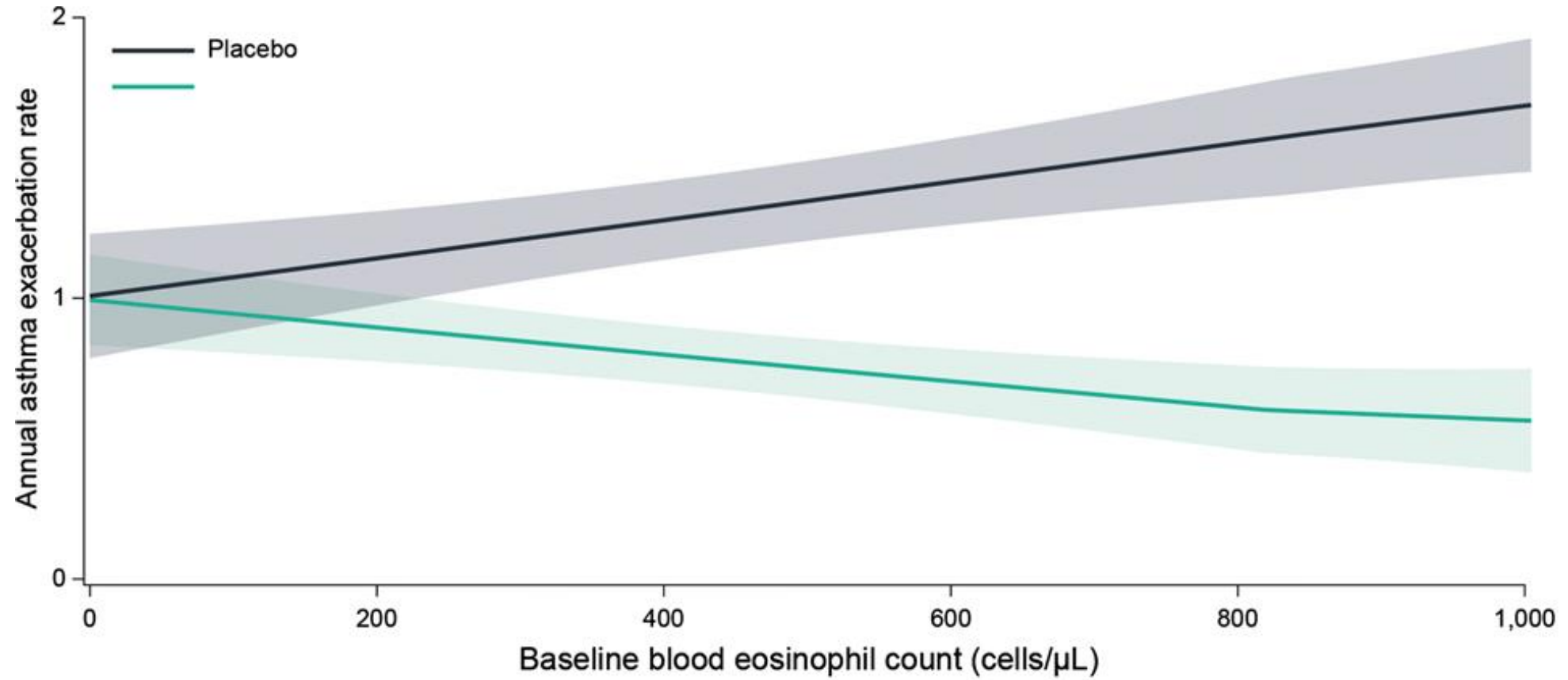
Astmabehandeling stap 5: fenotypering

- Welke onderliggende mechanismen drijven slechte astmacontrole?
- Opsporen van “**treatable traits**” die aanwezigheid van bepaalde mechanismen én respons op bepaalde therapieën voorspellen

Astmabehandeling stap 5: fenotypering



Astmabehandeling stap 5: fenotypering





Astmabehandeling stap 5: biologicals

Naam	Target	Dosis	Effecten (RCT) ¹
Omalizumab (Xolair®)	IgE	75-600mg SC q2-4w	AE: 44% (NNT6) OCS: - FEV1: ns ACQ5: ns
Mepolizulab (Nucala®)	IL5	100mg SC q4w 40mg SC q4w (6-11j)	AE: -51% (NNT 4) OCS: -50% ² FEV1: +111mL ACQ5: -0.43
Reslizumab (Cinquaero®)	IL5	3kg/kg IV q4w	AE: -54% (NNT4) OCS -58% ³ FEV1: +141mL ACQ7: -0.25
Benralizumab (Fasenra®)	IL5-R	30mg SC q4-8w	AE: -47% (NNT5) OCS: -50% ⁴ FEV1: +140mL ACQ6: -0.26
Dupilumab (Dupixen®)	IL4/IL13	300mg q3w SC 200mg q2w SC Gewicht (6-11j)	AE: -56% (NNT 4) OCS: -30% FEV1: +180mL ACQ5: -0.48 FENO: -40%
Tezepelumab (Tezspire®)	TSLP	210mg q4w SC	AE: -60% (NTT 4) ⁵ OCS: - ⁶ FEV1 +130mL ⁵ ACQ6: -0.33 ⁵

1:Agache et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2021; 2:Bel et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. NEJM 2014; 3:Nair et al. Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid-Dependent Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 4:Nair et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. NEJM 2017; 5: Corren et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. Am J Respir Crit Care Med 2023; 6:Weschler et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Respir Med 2022



Astmabehandeling stap 5: biologicals

Naam	Target	Dosis	Effecten (RCT) ¹
Omalizumab (Xolair®)	IgE	75-600mg SC q2-4w	AE: 44% (NNT6) OCS: - FEV1: ns ACQ5: ns

Take home message

Effect biologicals bij astma in een notendop:

- Halvering aantal exacerbaties (NNT +/- 5)
- Halvering onderhoudsdosis orale corticoïden
- Toename longfunctie FEV1 +/- 150mL

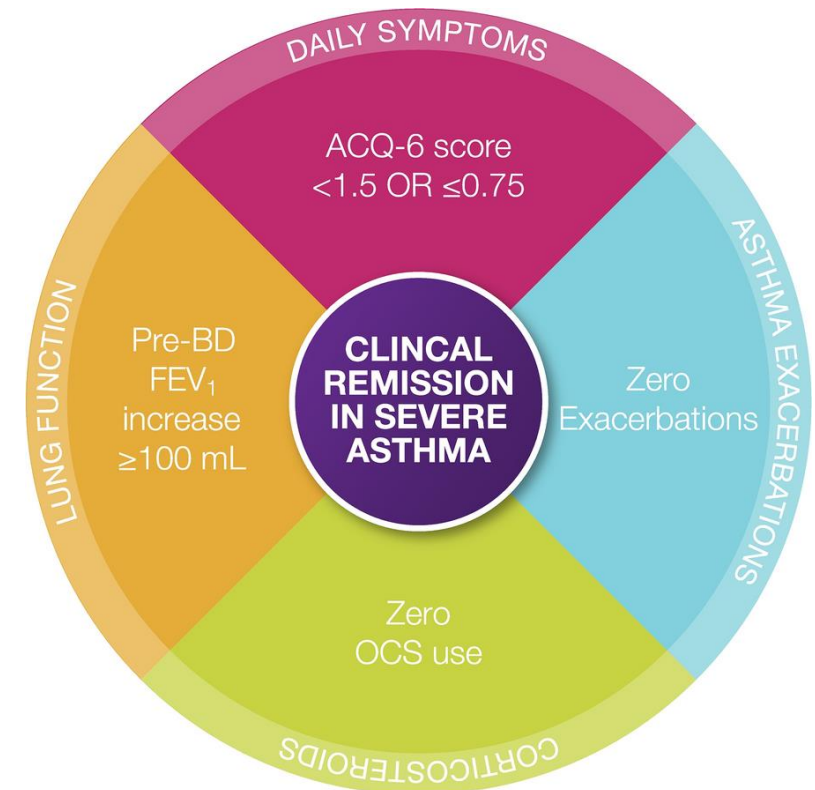
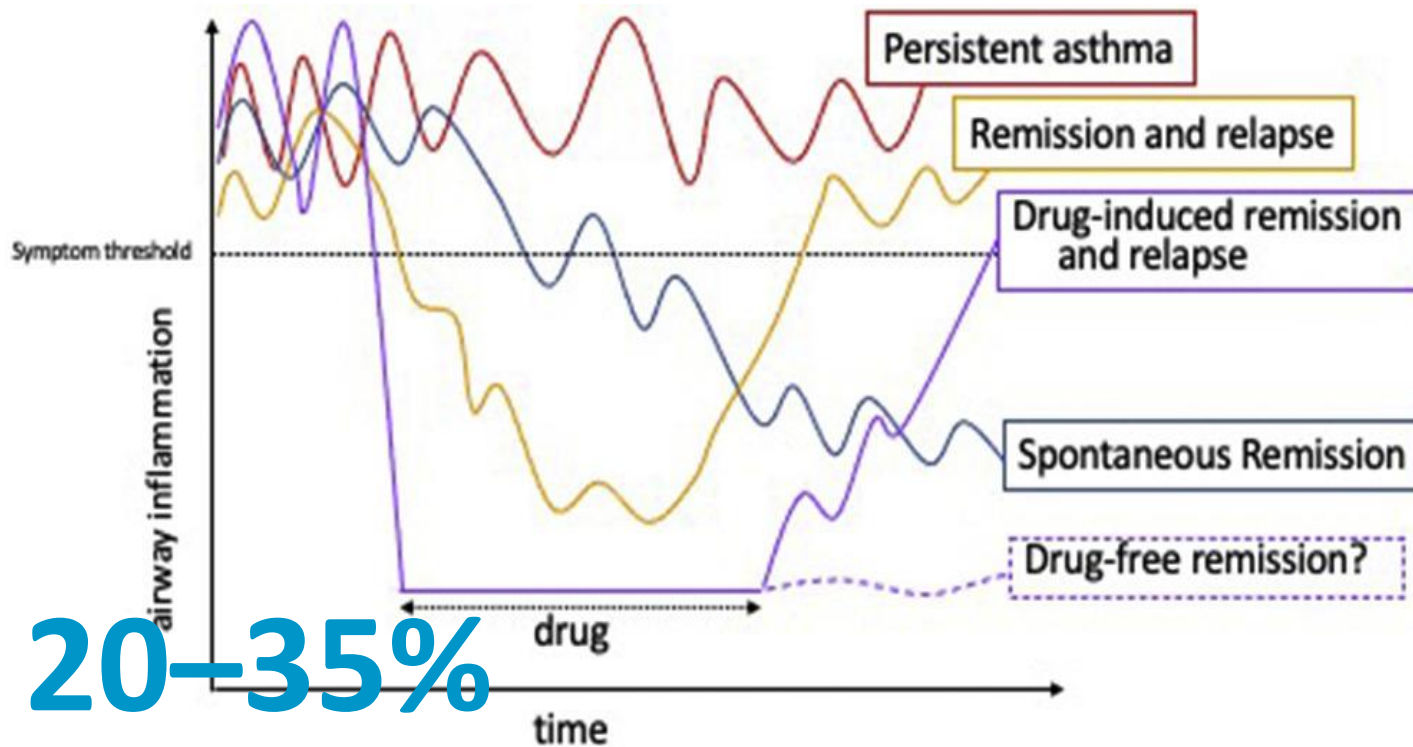
Tezepelumab (Tezspire®)	TSLP	210mg q4w SC	FENO: -40% AE: -60% (NTT 4) ⁵ OCS: - ⁶ FEV1 +130mL ⁵ ACQ6: -0.33 ⁵
-------------------------	------	--------------	--

1:Agache et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2021; 2:Bel et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. NEJM 2014; 3:Nair et al. Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid-Dependent Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 4:Nair et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. NEJM 2017; 5: Corren et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. Am J Respir Crit Care Med 2023; 6:Weschler et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Respir Med 2022



Astmabehandeling stap 5: biologicals

Klinische remissie i.p.v. controle?





Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - **Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)**
- **Besluit**



Stap 2 tem 4: allergeen-immunotherapie

- Allergeen-immunotherapie “desensibilisatie”
 - SCIT = subcutane immunotherapie
 - SLIT = sublinguale immunotherapie
- Beperkte evidentie voor SLIT op astma-uitkomsten bij allergisch astma en rhinitis:
 - Reductie onderhoudsdosis ICS door HSM-SLIT
 - Minder astma-exacerbaties (-30%) tijdens afbouw van ICS bij patiënten onder low/medium dose ICS
 - Afname dosis ICS (-81ug budesonide) bij patiënten onder low/medium dose ICS
 - Gelijke astmasymptoomcontrole door graspollen-SLIT vs budesonide bij mild astma
 - Geen aangetoonde effecten op andere astma-gerelateerde uitkomsten (in bijzonder niet op exacerbatie-rate)
- GINA: HSM-SLIT als alternatief (ipv dosisverhoging ICS) bij stap 2 tem 4
- Contra-indicatie bij ongecontroleerd astma of FEV1 minder 70%

Virchow et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016

105 Mosbech et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: RCT. J Allergy Clin Immunol 2014

Marogna et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. Ann Allergy Asthma Immunol 2009



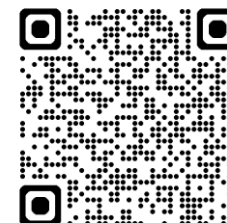
Inhoud

- **Diagnose**
 - Toch niet zo simpel
 - Maak het simpel
- **Behandeling**
 - Doelstelling: astmacontrole
 - Inhalatietechniek: oud zeer, nieuwe tools
 - Basisprincipe: ICS, ICS, ICS, ICS en een trap
 - Stap 1 en 2: AIRonly
 - Stap 3 en 4: (S)MART
 - Stap 5: moeilijk astma, ernstig astma en fenotypering
 - Een uitsmijter: allergeen-immunotherapie (SCID/SLIT)
- **Besluit**



Take home messages

- Goede behandeling vereist correcte diagnose: niet simpel!
- Hoeksteek van astma behandeling is altijd ICS
- Stap één, twee, drie en vier is jullie plezier:
 - Voorkeursbehandeling: “ICS/formoterol” AIR (stap 1-2) of MART (stap 3-4)
 - Vermijd hoge dosis ICS (=meer dan twee keer twee) in onderhoud
- Bij meer bij dan twee keer twee (inhalaties) doe ook wij ook graag mee





Astma: nieuwe wapens tegen een oude ziekte
dr. Mike Ralki

Opnieuw ziek: wanneer denken aan primaire immuundeficiënties?

dr. Frederik Staels

Nieuwigheden in COPD
dr. Dorian Bivort

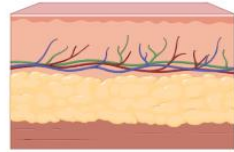
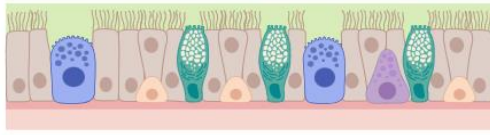
SOS pneumoloog:
kort en krachtige antwoorden op frequent voorkomende longproblemen in uw praktijk

Inhoud

- Wat zijn primaire immuundeficiënties (PID)?
 - Verschil met secundaire immuundeficiënties
 - Focus op humorale immuundeficiënties (PAD)
- Hoe kan je PID klinisch herkennen?
- Diagnostische aanpak van PAD, de voornaamste groep bij volwassenen
- Welke behandeling/preventie kunnen we starten?
 - Immunglobulines
 - Profylactische antibiotica
 - Vaccinatie
 - (biologicals, enzymtherapie)
 - (gen therapie/stamceltransplantatie)
- Enkele casussen ter illustratie



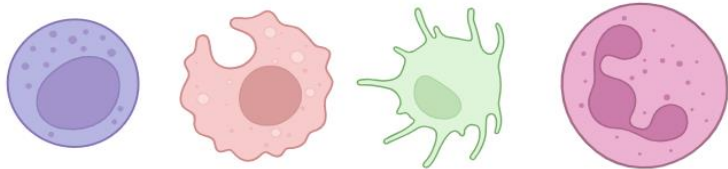
Primaire immuundeficiënties (PID)



Anatomische barrières (huid, respiratoir epitheel, ...)



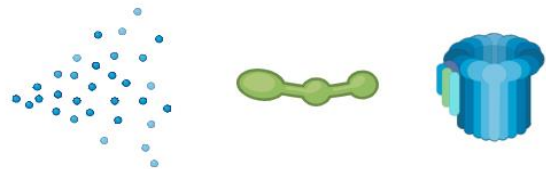
Enzymes (eg. lysozyme)



Fagocyten (neutro's, macrofagen, NK cellen, DC)

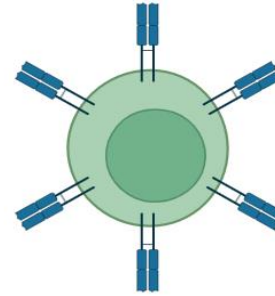


Toll like receptoren (patroonherkenning)



Cytokines, complementsysteem, ...

AANGEBOREN IMMUUNSYSTEEM

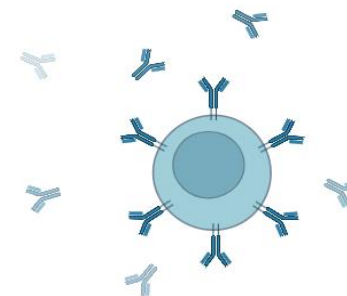


T cel (CD4⁺, CD8⁺)



DNA

Mutatie(s) →



B cel, immuunglobulines

ADAPTIEF IMMUUNSYSTEEM

Infecties Lymfoproliferatie

Allergie

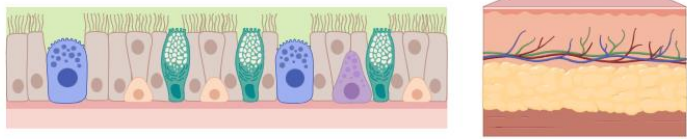
Maligniteit



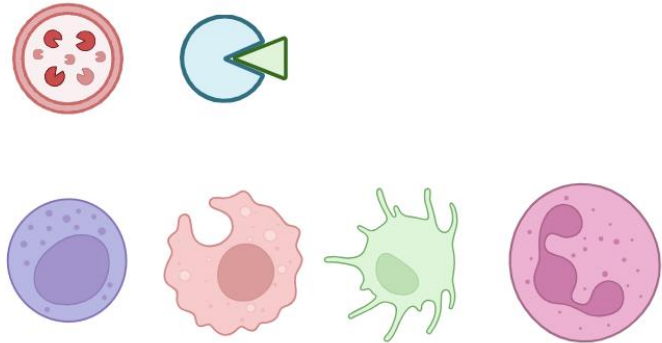
Auto-immuniteit

Auto-inflammatie

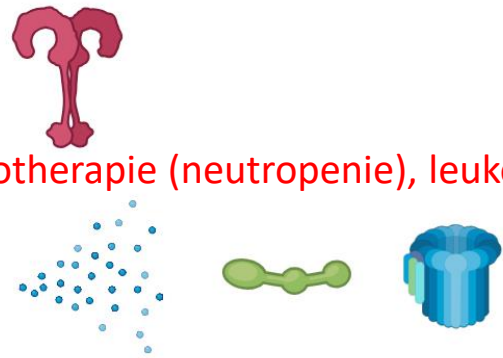
Secundaire immuundeficiënties (SID)



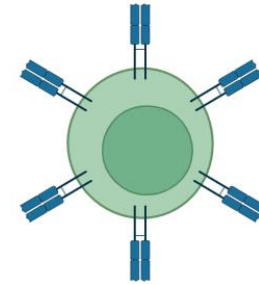
Stress, malnutritie, letsels, veranderingen in microbiom, ...



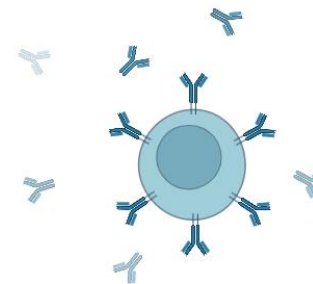
Chemotherapie (neutropenie), leukemie, MDS,...



Functioneel (JAK i, mTOR i, anti TNF, anti IL-6,...)

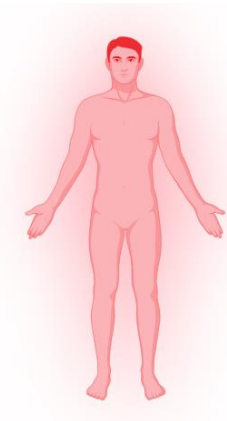


HIV, steroiden, ATG, methotrexaat, post HSCTx, leukemie, ...

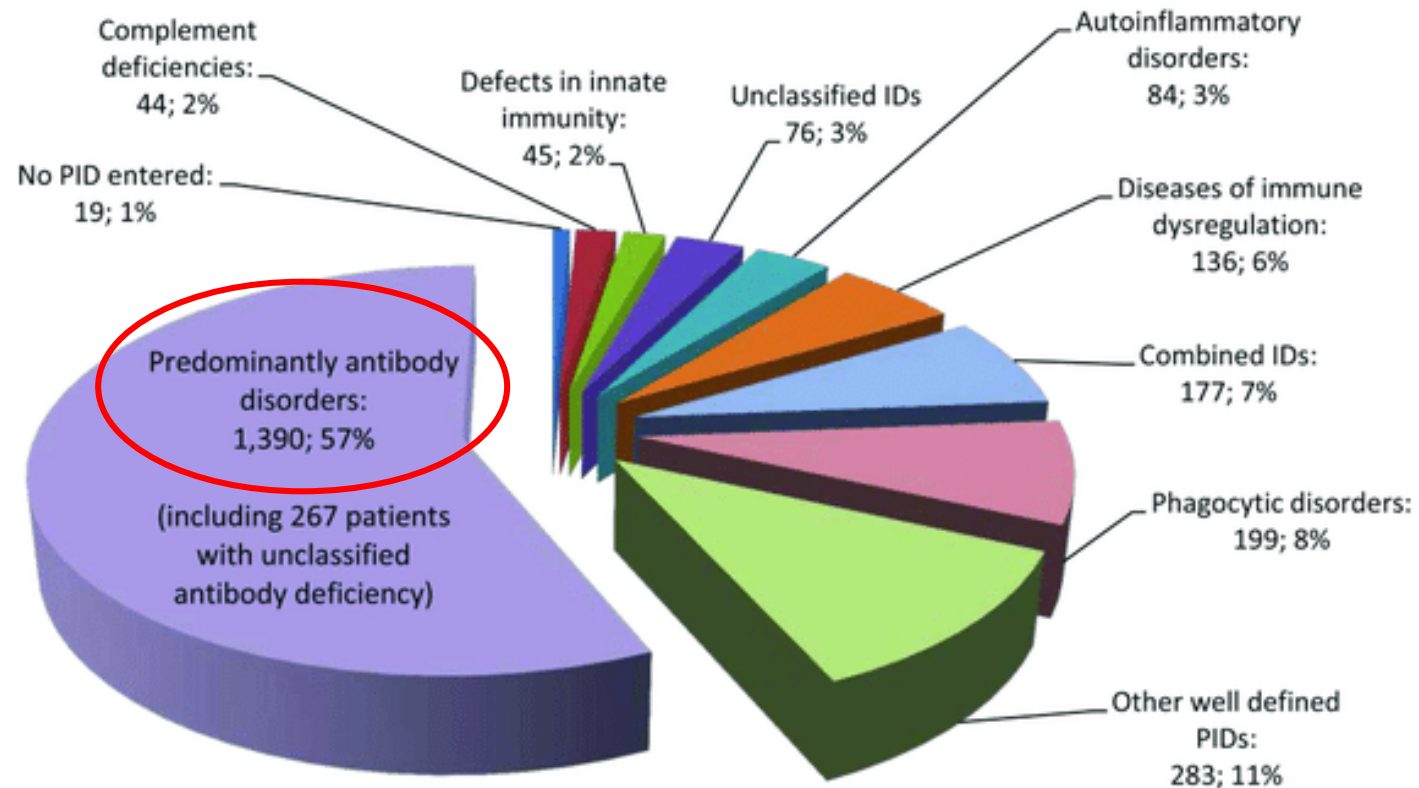


B cell tekort
Rituximab, daratumumab, ibrutinib, post HSCTx, steroiden ...

Antistofverlies
Nefrotisch syndroom, brandwonden, plasmaferese, peritoneaal dialyse, leukemie bvb CLL, ...

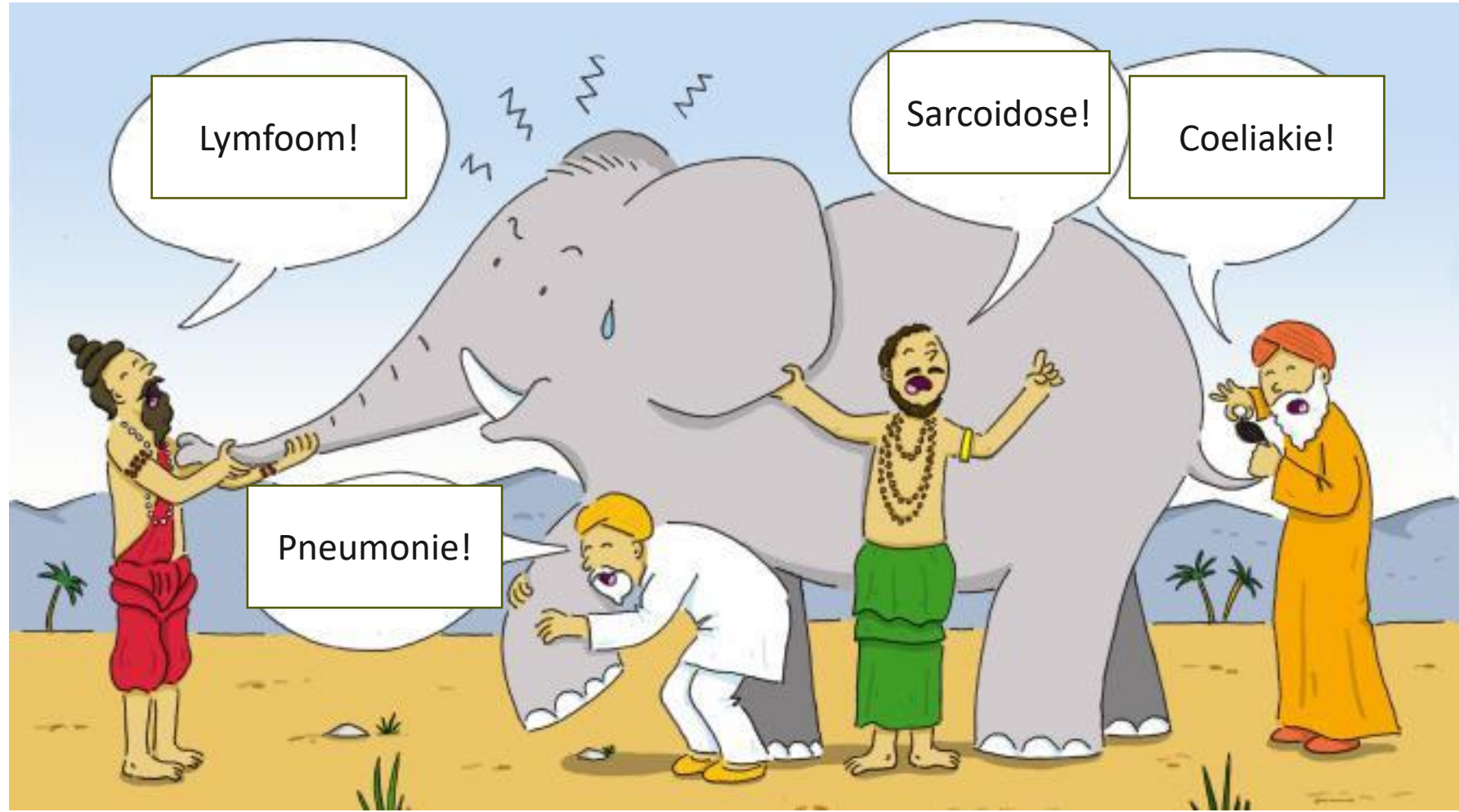


Categorieën van PID



+/- 30% volwassenen → meestal binnen de predominant antistof immuundeficiënties (PAD, 60-70%): CVID, SPAD, selectieve antistofdeficiënties

Het verhaal van PID ...



Klinische herkenning & doorverwijzing



- ★ ✓ ≥ 4 infecties (otitis, bronchitis, sinusitis, pneumonie) per jaar waarvoor antibiotica
- ✓ Infecties waarvoor verlengde antibiotica duur (vaak IV) nodig is
- ✓ ≥ 2 ernstige bacteriële infecties (osteomyelitis, meningitis, septicemie, cellulitis)
- ★ ✓ ≥ 2 radiologisch bewezen pneumonieën binnen tijdspanne van 3 jaar
- ✓ Infecties op ongewone locaties of opportunistisch pathogeen
- ★ ✓ Familiaal verhaal van PID



Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1** Two or more new ear infections within 1 year.
- 2** Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.
- 3** One pneumonia per year for more than 1 year.
- 4** Chronic diarrhea with weight loss.
- 5** Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma).
- 6** Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 7** Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- 8** Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- 9** Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- 10** A family history of PI.

Jeffrey Model Foundation

6 ESID (European Society of Immunodeficiencies) waarschuwingstekenen voor PID bij **volwassenen**

Diagnostiek: anamnese

- Type van infecties (goede documentatie, labo verslagen, ..)
 - Viraal → cellulaire immuniteit
 - Omkapselde bacteriën → humoraal/complement (igv meningokokken)
 - Schimmels → fagocytair defecten, neutropenie, Th17
- Andere ziektebeelden (lymfoproliferatief, autoimmuun/inflammatoir, gastrointestinaal, maligniteiten, atopie/allergie)
- Leeftijd bij eerste klachten/manifestaties
- Ernstige reacties op vaccinaties? Vnl MBR , rotavirus
- Familiale anamnese
- Syndromale afwijkingen (ectodermale dysplasie,...)



Diagnostiek: labo

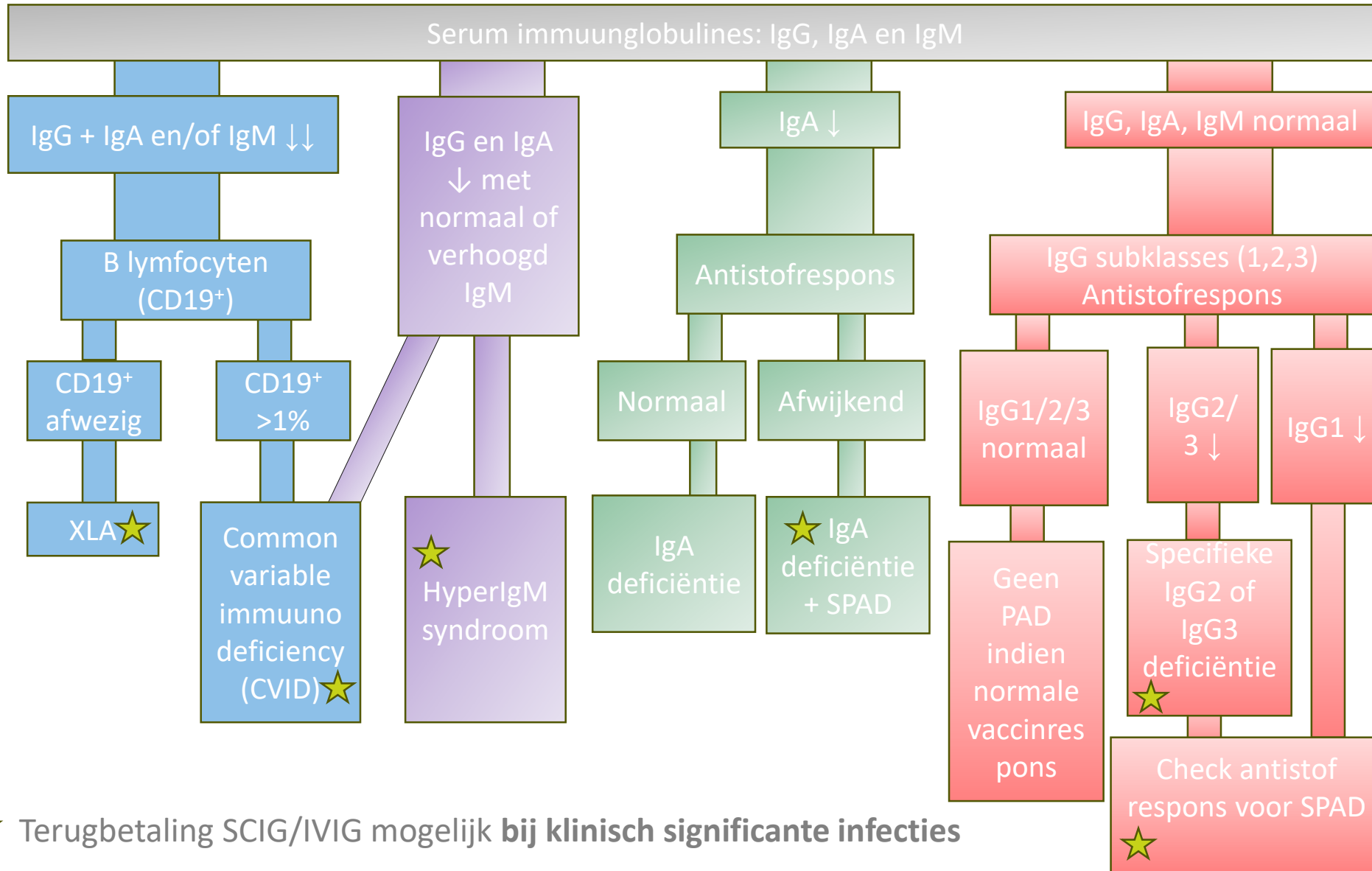
Eerste lijn

- Compleet + differentiatie (neutro's , lymfo's,..)
- Eiwitelektroforese
- Nierfunctie + urinesediment
- Levertesten
- Glucose nuchter , HbA1c
- Vitamine B12, folaat (igv leukopenie)
- HIV test
- Immuunglobulines (IgG+subklassen, IgM, IgA, IgE)
- Culturen ~ type van infectie (omkapselde bacteriën, schimmels, ...)

Tweede lijn

- Immunofenotypering (B-cellen, T-cellen, smBcellen, NK cellen)
- Functionele assays (TLR , NF-kB, CD40L, STAT1P, IL-12/IFN- γ axis, T cel proliferatie respons,...)
- Complement (CH50, AP50)
- Vaccinrespons
- Auto-antistoffen tegen cytokines (GSF, IFN- γ , ...)
- Neutrofilaire burst assay (DHR)
- Genetica (Mendeliom, WES, WGS)

Differentiatie van primaire antistof afwijkingen (PAD)



★ Terugbetaling SCIG/IVIG mogelijk bij klinisch significante infecties



Hypogammaglobulinemie – niet steeds PID!

Causes of disease-associated and drug-induced hypogammaglobulinemia.

Mechanism or intervention	Clinical setting
Excessive immunoglobulin loss	Protein-losing enteropathy, nephrotic syndrome, severe burns
Neoplastic disorder	CLL, myeloma, NHL, thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome)
Anti-B cell monoclonal antibodies	Rituximab, ofatumumab, obinutuzumab
B cell receptor signaling pathway inhibitors	Ibrutinib, idelalisib, fastamatinib, bafetinib
Immunosuppressants	Corticosteroids, gold salts, azathioprine
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib, dasatinib
Anticonvulsants	Carbamazepine, valproic acid
Cellular therapy	CAR-T cells destroy normal B cells as well as malignant cells

Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev.* 2018 Mar;32(2):106-115. doi: 10.1016/j.blre.2017.09.003. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28958644.



Antistofrespons

- **Wat meten we?**
 - Respons op polysaccharideantigen (**Pneumovax 23**)
 - T cel onafhankelijke antigenen ~ surrogaat voor humorale immuniteit
- **Hoe verloopt het?**

Aanbevelingen HGR :

Prevenar13

>2maanden

Pneumovax23

Baseline serologie

Respons na 3-4we

Responsbepaling ikv PID:

Luminex 10 plex PnPS assay (vanaf 03/2024)

PS2, PS8, PS9N, PS10A, PS11A, PS12F, PS15B, PS17F, PS20, PS33F
(bruikbaar indien PCV13 vooraf en bij PCV15 met uitz van PS33F)

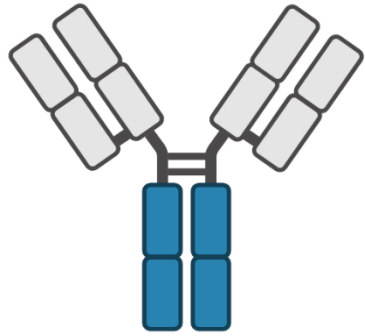
PS2, PS9N, PS17F, PS20 (bruikbaar indien PCV20 vooraf)

- **Responscriterium**

- 2-fold verhoging tov pre-immunisatie titer (indien $< 4 \mu\text{g/mL}$) (AAAAI) OF
- Postimmunisatie titer van $\geq 1.3 \mu\text{g/ml}$ (AAAAI) OF $> p5$ waarde van gezonde controles post vaccinatie met PPV23 (Schabbalie et al.)
- Voor minstens 70% van serotypes die getest worden



Behandeling & preventie



Immuunglobulines

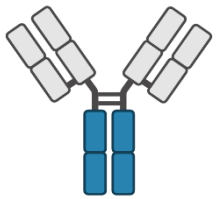


Antibiotica



Vaccinatie





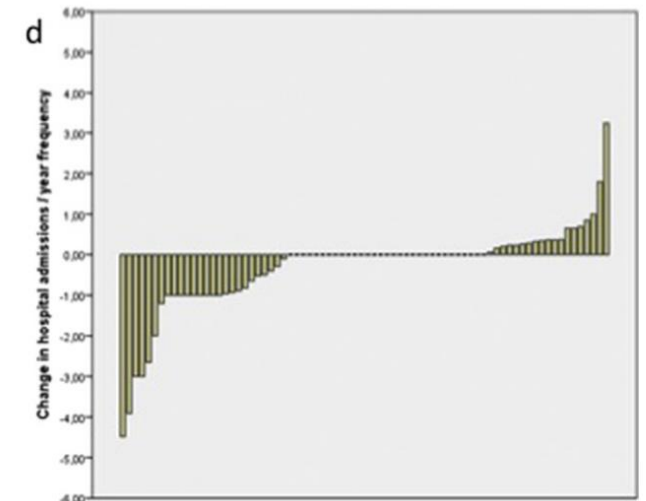
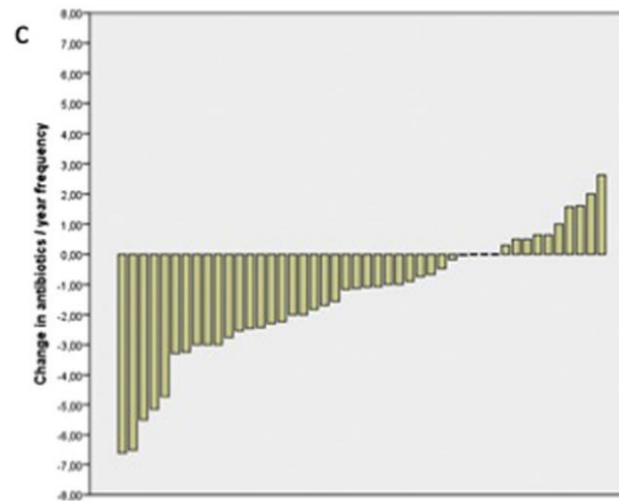
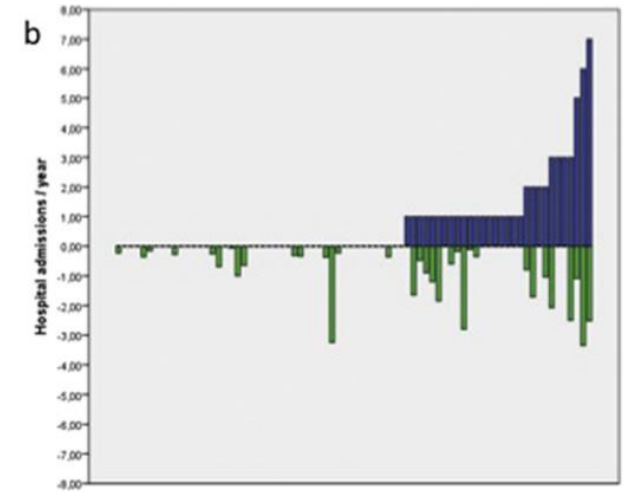
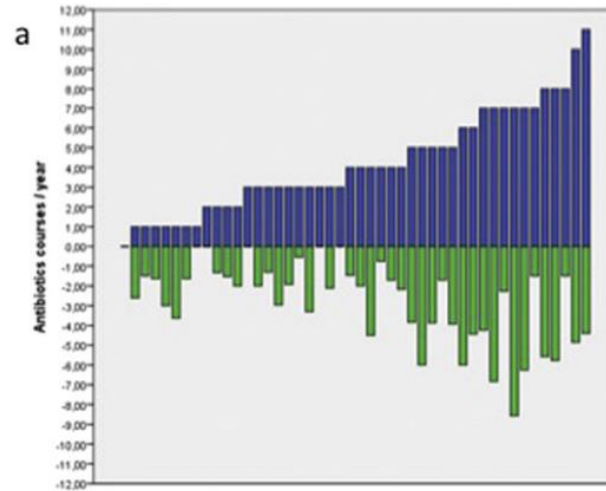
Behandeling: immuunglobulines

	IVIG	SCIG
Toedieningsweg	Intraveneus	Subcutaan
Site	Perifeer (hand, onderarm, elleboog)	Buik, bovenbeen
Plaats	Dagkliniek	Thuis vanaf 3 ^e toediening
Hoe vaak?	1x/3-4 weken	1x/week, 1x/2 weken
Door wie?	Verpleegkundige	Ouder, verpleegkundige of patient zelf
Terugbetaling	Attest via ziekenhuis (a posteriori)	Attest via ziekenfonds (a priori)
Dosering	400-600 mg/kg	100-200 mg/kg

Effect van SCIG/IVIG

- Reductie AB nood
- Reductie van het aantal infecties
- Reductie in hospitaalopnames

Infection frequency, pharmacy-registered antibiotics use and hospital admissions significantly decreased under ART compared to the year prior to starting ART (median 5.50 (anamnestically)–0.82 (physician-confirmed) infections/year, $p < 0.001$; median 4.00–2.05 antibiotics courses/year, $p < 0.001$; mean 0.75–0.44 hospital admissions/year, $p = 0.009$). These beneficial effects of ART were seen in both severe and mild immunodeficiency.



Target IgG ?

- Op individuele basis
- Biologisch IgG level kan ook dynamisch zijn (e.g. zwangerschap, nierfalen, ...)
- Altijd in range van leeftijdcontroles

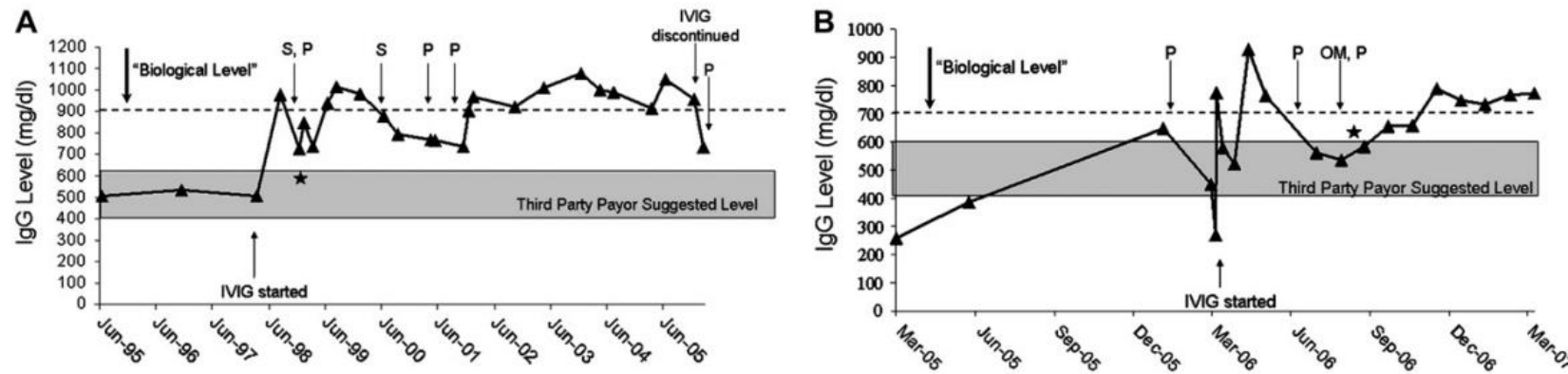


FIG 1. IgG trough levels in patients A and B before, during, and after initiating IVIG therapy and associated infection history. *Time at which our practice assumed the care of this patient. *S*, Acute sinusitis; *P*, pneumonia; *OM*, otitis media.

Terugbetaling in België bij PID

Klinische indicaties

Substitutie behandeling (immuundeficiëntie)

Primaire (aangeboren) immuundeficiëntie (PID)

a - Antilichaam deficiëntie (1)

b - Congenitale antipolysaccharide antilichaamdeficiëntie

indien recidiverende klinisch significante infecties die antibiotica noodzakelijk maken

(a) IgG < 7.5 g/L OF IgG2 < 1.5 g/L OF IgG3 < 0.2 g/l

(b) Op basis van pneumokokken antistof titer respons na vaccinatie

Voorwaarden voor terugbetaling

1. laboratoriumresultaten gedocumenteerd door een specialist
2. Diagnose en noodzaak tot i.v./s.c. behandeling bevestigd door arts van BPIDG (2)
3. Specialist vult aanvraagformulier terugbetaling (3)
4. Bewijs van therapeutische doeltreffendheid (4)

Terugbetaling geldig voor 12 maanden (klinische herevaluatie door BPIDG arts nodig)



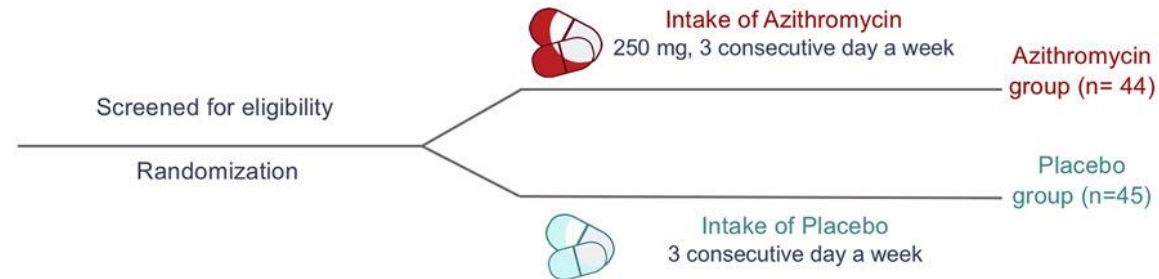
Behandeling: profylactisch antibiotica



DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED RANDOMIZED TRIAL ON LOW DOSE AZITHROMYCIN PROPHYLAXIS IN PRIMARY ANTIBODY DEFICIENCIES

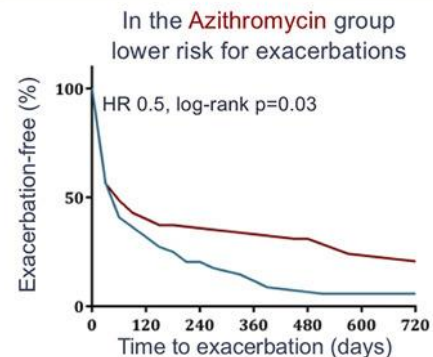


PAD adults with chronic infection-related pulmonary diseases (COPD, bronchiectasis, asthma) receiving treatment with IgRT.



Baseline	Every month	Every 4 month	24-month visit	Analysis
<ul style="list-style-type: none"> Sputum sample HRQoL FEV1 Blood analysis 	<i>By diary-cards/ clinical interviews:</i> <ul style="list-style-type: none"> Exacerbations Hospitalization Antibiotics 	<ul style="list-style-type: none"> Sputum sample FEV1 Blood analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Sputum sample HRQoL FEV1 Blood analysis 	

Primary outcome



Secondary outcomes

In the **Azithromycin** group: 250 mg 3x/week

- Lower risk for hospitalization
- Lower need for additional antibiotic courses
- No higher rate of macrolides resistant-carriage
- No drug-related toxicity
- Improved HRQoL
- No effect on FEV1
- Reduced count in blood of neutrophils

COPD chronic obstructive pulmonary disease
HRQoL Health Related Quality of Life
FEV1 Forced Expiratory Volume 1st sec
IgRT Immunoglobulin Replacement Treatment
PAD Primary Antibody Defect

Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, Vultaggio A, Carrabba M, Lassandro G, Plebani A, Spadaro G, Matucci A, Fabio G, Dellepiane RM, Martire B, Agostini C, Abeni D, Tabolli S, Quinti I. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2019



Preventie: vaccinatie bij PAD



	XL A	CVID	HIGM syn	Thymoma with Immuno Deficiency	SPAD	Isolated IgG Deficiency	SIGAD	IgG Subclass Deficiency	IgA with IgG Subclass Deficiency	Selective IgM Deficiency
TDP	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
HBV	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
IPV	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Hib	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Rotavirus	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pneumo	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Meningo	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
MMRV	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Influenza	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
HPV	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
BCG	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S. typhi	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Mieves, J.F., Wittke, K., Freitag, H. *et al.* Influenza Vaccination in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *Curr Allergy Asthma Rep* **17**, 78 (2017).

Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, Scarpa R, Cinetto F. Vaccination in PADs. *Vaccines* (Basel). 2021 Jun 9;9(6):626. doi: 10.3390/vaccines9060626. PMID: 34207916; PMCID: PMC8230118.



Casuïstiek

Casus 1

- Vrouw 30 jaar
- Frequente bovenste en lage luchtweginfecties (sinusitis, otitis, bronchitis) sinds adolescentie waarvoor 2 à 3 x per jaar AB nood
- CT thorax 2015 : bronchiectasieën in beide onderkwabben
- Reden van consult: uitwerking bronchiectasieën



Diagnostiek

IgG (g/L)	<0.33	B cellen (/μL)	98
IgG1		T cellen (CD3) (/μL)	1696
IgG2		T cellen (CD4) (/μL)	751
IgG3		T cellen (CD8) (/μL)	923
IgA (g/L)	<0.009	PPV respons	Afwijkend
IgM (g/L)	0.05	LTT	Normaal

Diagnose: CVID (common variable immunodeficiency)

Therapie: Ig substitutie, azithromycine 250 mg 3x/week

Preventie: vaccinatie optimaliseren , geen levende vaccins

Opvolging : 6 maandelijks



Casus 2

- Vrouw 18 jaar
- Astma bronchiale
- 3x bacteriële meningitis (op 2, 5 en 9 jarige leeftijd)
- 3x pneumonie (2010 - 2011 - 2017)
- Herhaaldelijke bovenste luchtweginfecties (sinusitis)
- Reden van consult: allergisch probleem, reeds nazicht in het verleden voor infectieuze vatbaarheid



Diagnostiek

IgG (g/L)	8.14	B cellen (/μL)	185
IgG1		T cellen (CD3) (/μL)	1992
IgG2	4	T cellen (CD4) (/μL)	1174
IgG3	0.29	T cellen (CD8) (/μL)	748
IgA (g/L)	1.3	PPV respons	Afwijkend
IgM (g/L)	1.91	LTT	Normaal

Diagnose: SPAD (selectieve polysaccharide antistof deficiëntie)

Therapie: Ig substitutie

Preventie: vaccinatie optimaliseren , geen contraïndicaties

Opvolging : jaarlijks



Casus 3

- Man , 36 jaar
- 1975: Pneumonie ambulantly behandeld.
- 1997: Behandeling voor tuberculose (op basis van Rx thorax, kliniek)
- 2000: Herpes zoster
- Dermatofytose (verschillende keren)
- Als kind: 1 à 2 x per jaar otitis media
- Reden van consult: 'screening' ikv vastgesteld hyperIgM syndroom bij zoon van zus



Diagnostiek

IgG (g/L)	4.18	B cellen (/μL)	97
IgG1	1.97	T cellen (CD3) (/μL)	2928
IgG2	1.91	T cellen (CD4) (/μL)	1574
IgG3	0.06	T cellen (CD8) (/μL)	1124
IgA (g/L)	1.2	PPV respons	Normaal
IgM (g/L)	6.05	LTT	Normaal

Diagnose: HyperIgM syndroom

Therapie: Eusaprim profylaxe (hoog risico op PJP, +- 20% ¹), Ig substitutie , genetische uitwerking en counseling

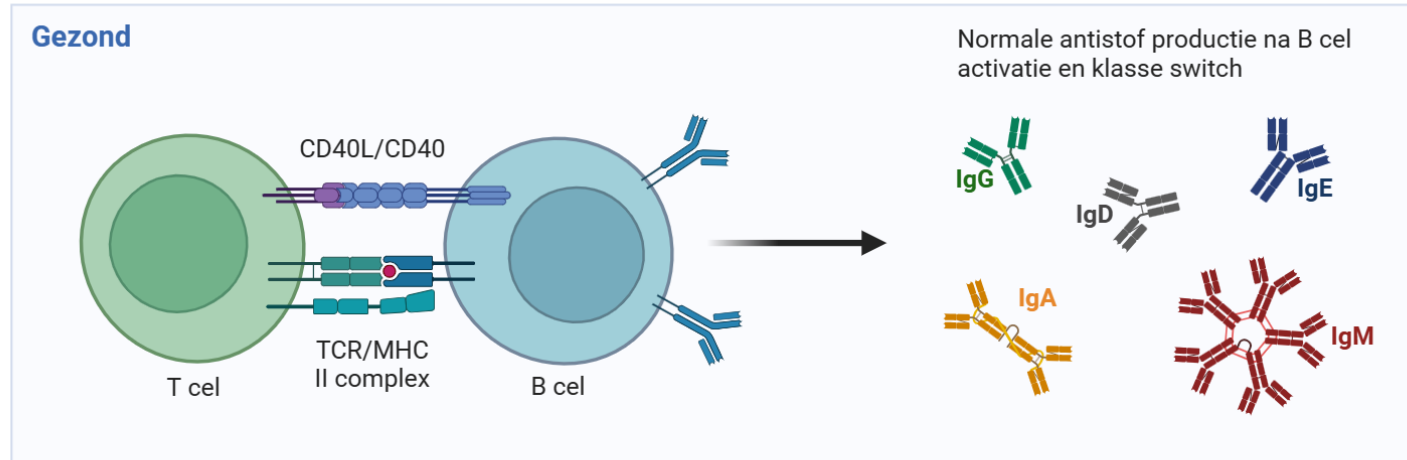
Preventie: vaccinatie , geen levende vaccins

Opvolging: 6 maandelijks ,bedacht zijn voor autoimmune manifestaties, lymfoproliferatie en cryptosporidiosis (+- 30% ¹)

¹Banday AZ, Nisar R, Patra PK, Kaur A, Sadanand R, Chaudhry C, Bukhari STA, Banday SZ, Bhattarai D, Notarangelo LD. Clinical and Immunological Features, Genetic Variants, and Outcomes of Patients with CD40 Deficiency. J Clin Immunol. 2023 Dec 22;44(1):17. doi: 10.1007/s10875-023-01633-1. PMID: 38129705.

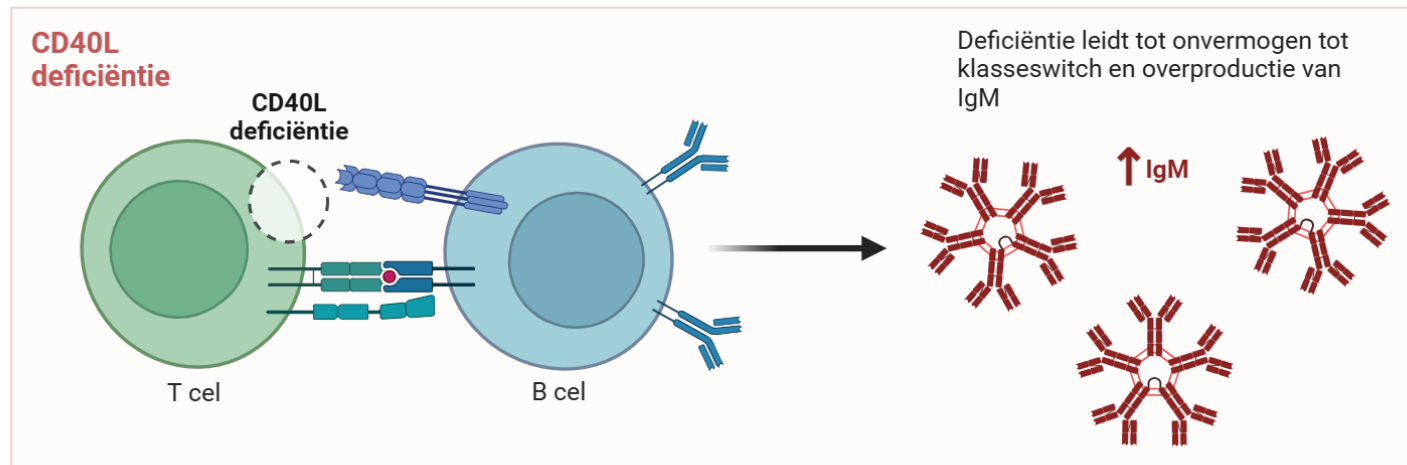


Verdere uitwerking



CD40 L expressie: aanwezig maar binding CD40 aan CD40L: **afwezig**

Genetica: c.G629C (p.R203T) in CD40L (X-linked) → pathogene mutatie¹



¹Gallagher J, Adams J, Hintermeyer M, Torgerson TR, Lopez-Guisa J, Ochs HD, Szabo S, Salib M, Verbsky J, Routes J. X-linked Hyper IgM Syndrome Presenting as Pulmonary Alveolar Proteinosis. J Clin Immunol. 2016 Aug;36(6):564-70. doi: 10.1007/s10875-016-0307-0. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27324886.

Take home message



PID bij volwassen patiënten: meestal humorale immuundeficiëntie



Denk aan de 'waarschuwingstekens', maar niet allesomvattend



Belang van een goede (familiale) anamnese



Behandeling & preventie bestaat voornamelijk uit immuunglobulines, vaccinatie, ev. profylactisch antibiotica

Bedankt voor uw aandacht!

Vragen?



Sint-Maria Halle
ALGEMEEN ZIEKENHUIS



Opnieuw ziek: wanneer denken aan primaire immunodeficiënties?
dr. Frederik Staels

Nieuwigheden in COPD

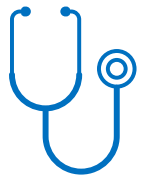
dr. Dorian Bivort

SOS pneumoloog:
kort en krachtige antwoorden op frequent voorkomende
longproblemen in uw praktijk

Doel van vandaag



Het toelichten van een aantal nieuwe concepten binnen COPD



Telkens aan de hand van een casus



Eindigend met een take-home message



Key facts

➤ Prevalentie wereldwijd: +/- 10.3%

➤ Mortaliteit

- 3^e meest frequente oorzaak van overlijden
- +/- 3.000.000 overlijdens per jaar

➤ 7^e meest frequente oorzaak van verlies aan DALY

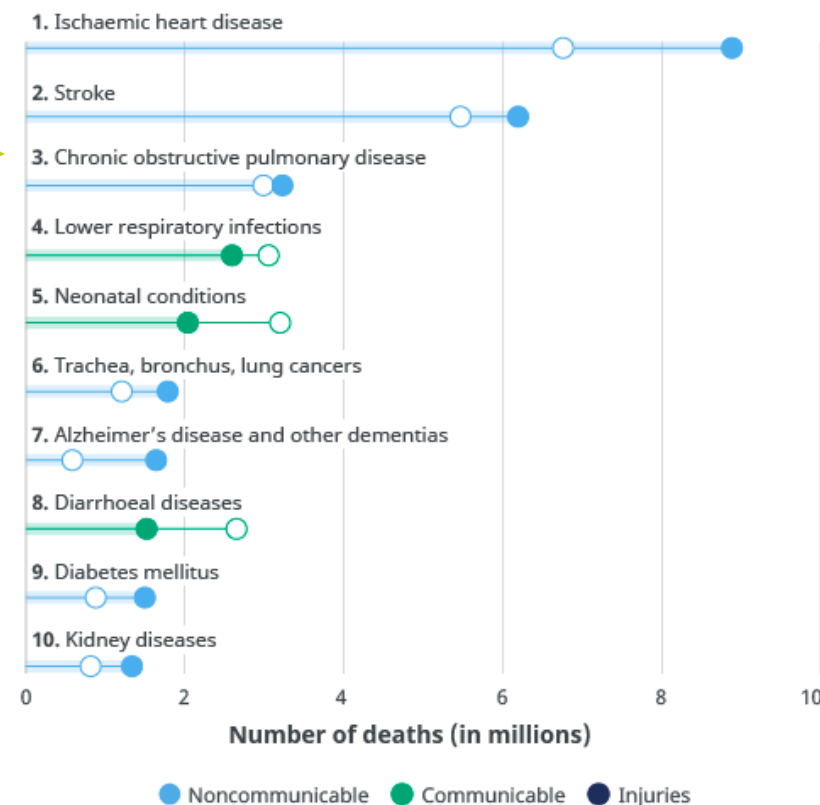
- > Nog steeds belangrijke oorzaak van morbiditeit & mortaliteit
- > Idealiter vroegtijdig herkennen & behandelen



World Health Organization

Leading causes of death globally

○ 2000 ● 2019



Source: WHO Global Health Estimates.

Casus



- 48-jarige vrouw
- Voorgeschiedenis: blanco
- Medicatie: geen
- 15 pakjaren
- Dyspneu d'effort – functioneert in mMRC 2
- Geen exacerbaties
- LF: TIFF 0,60 – FEV1 48% – TLC 122% – DLCO 46%

Diagnose COPD GOLD 3B, voorstel:

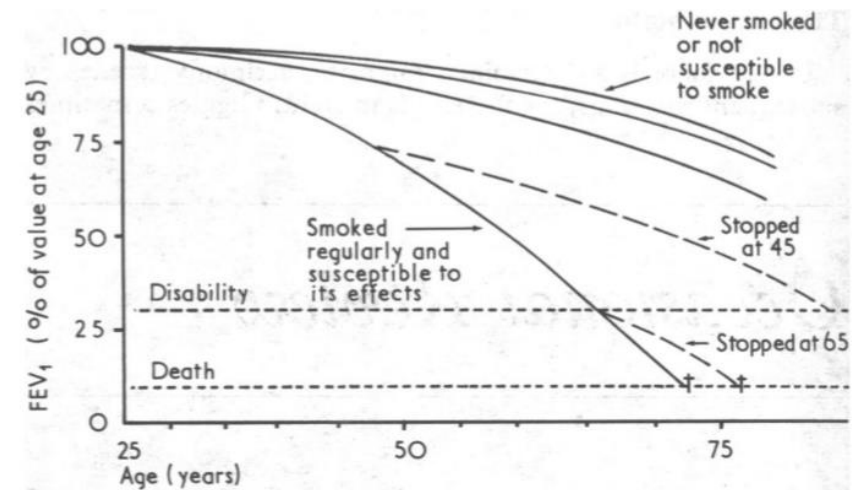
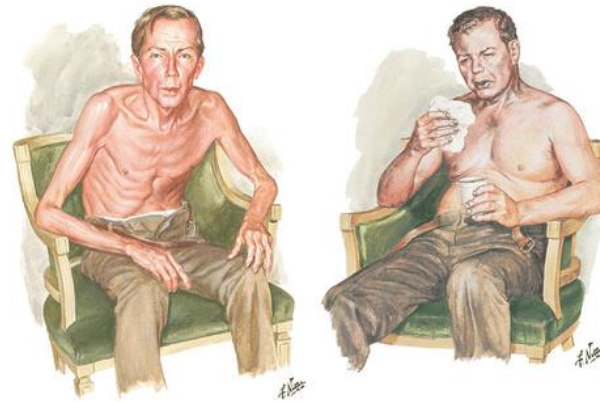
- Longhygiënische maatregelen
- Opstart LABA-LAMA



The natural history of chronic airflow obstruction

CHARLES FLETCHER, RICHARD PETO

British Medical Journal, 1977, 1, 1645-1648



Er is meer dan roken

- < 50% van rokers ontwikkelt COPD
- > 30% van patiënten met COPD heeft nooit gerookt
- Blootstelling aan andere gassen veroorzaakt ook COPD

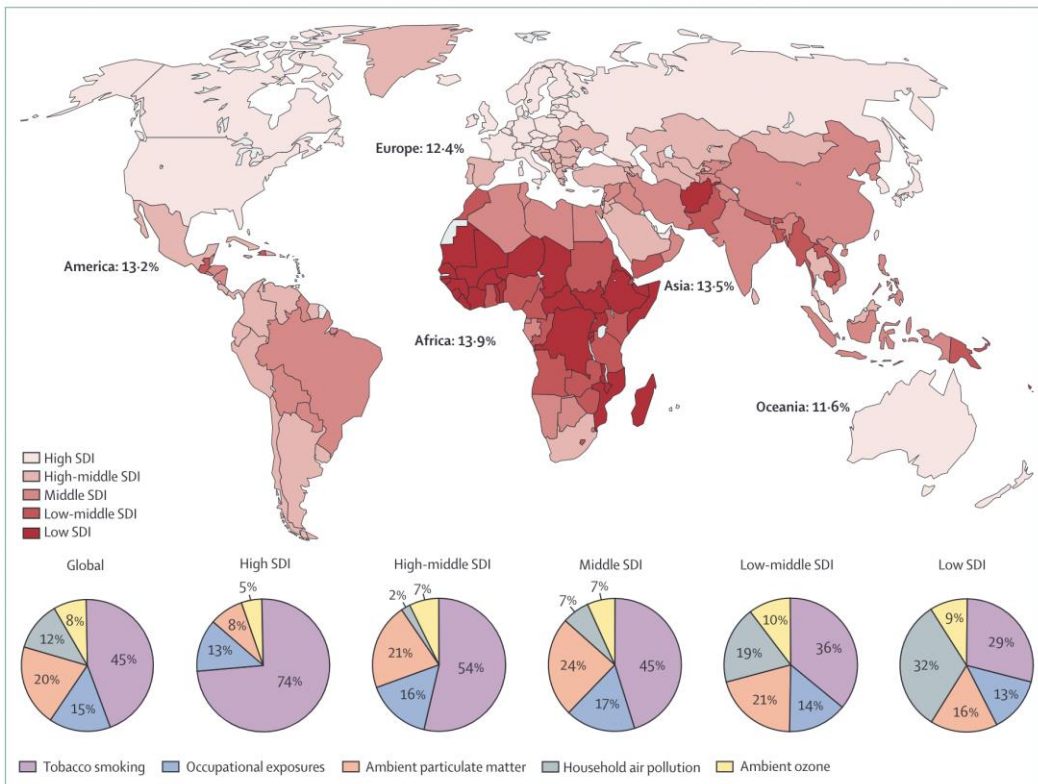


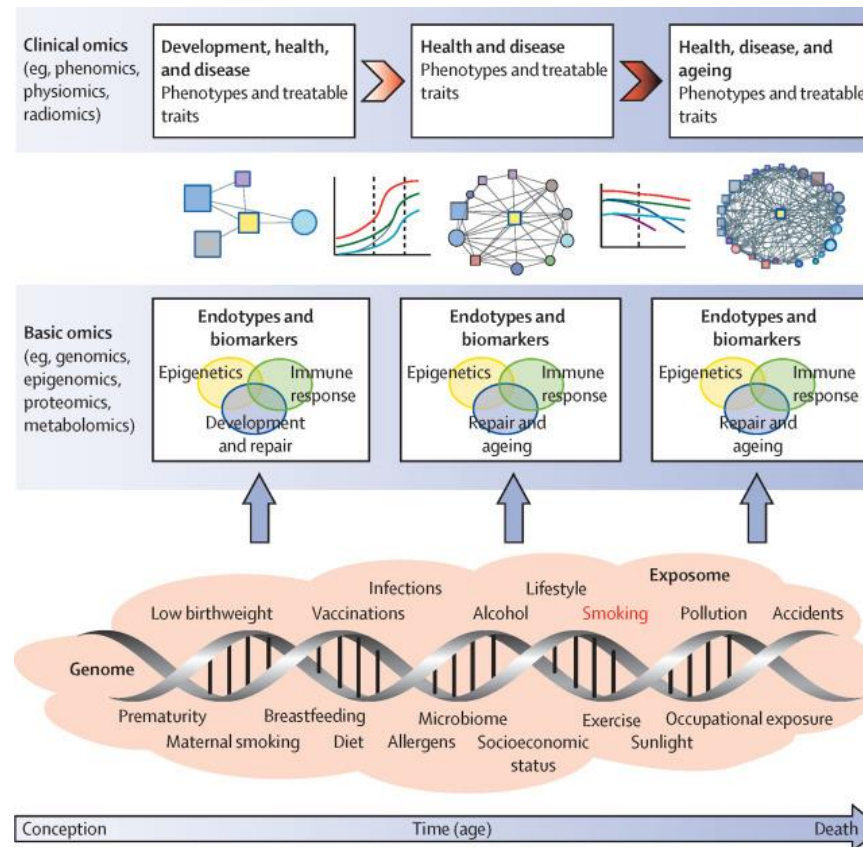
Figure: Global risk factors associated with COPD according to SDI

Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 497-511



Nieuw concept: GET-omics

“COPD results from dynamic, cumulative and repeated **gene (G)–environment (E) interactions** over the **lifetime (T)** that damage the lungs and/or alter their normal development/aging processes.

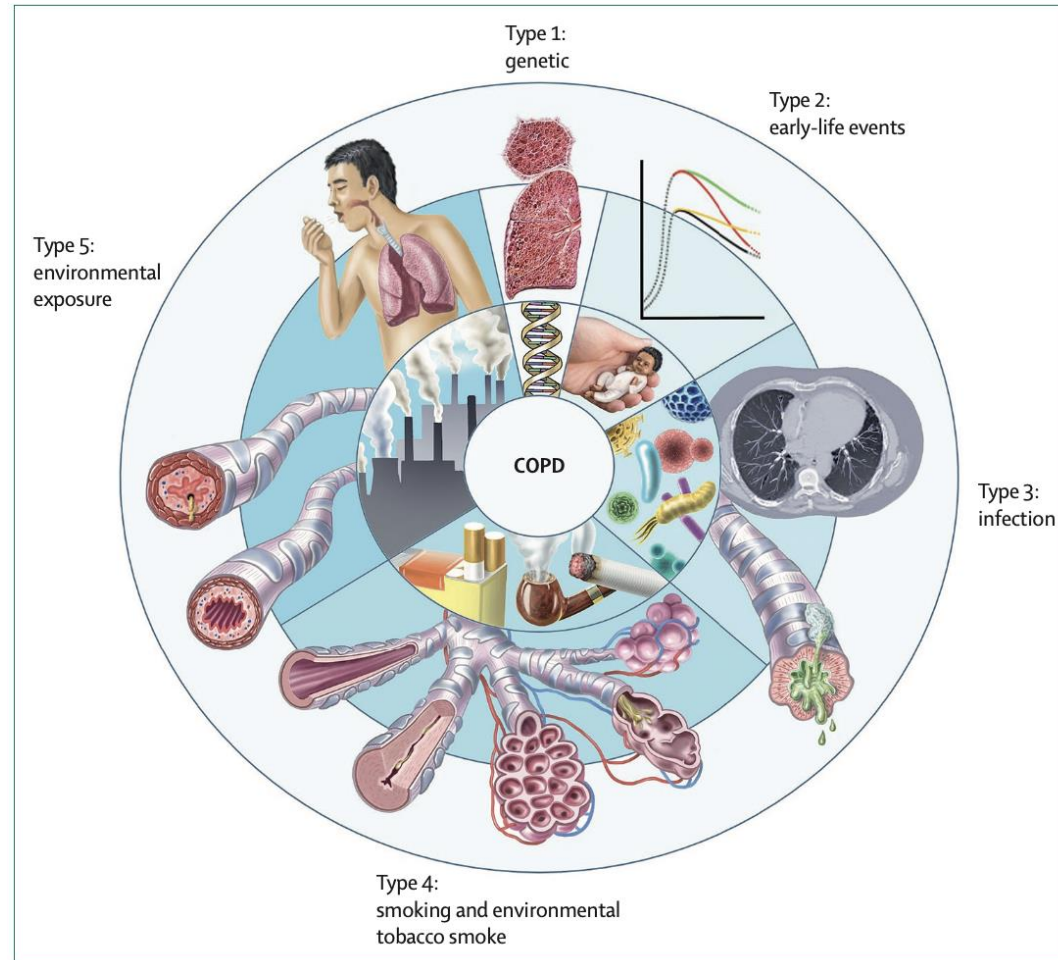


Risicofactoren voor COPD

- Mutaties in SERPINA 1 > A1AD
- Common variants met klein effect

- Luchtvervuiling (PM, ozon, stikstofoxide...)
- Luchtvervuiling in huishoudens
- Werk-gerelateerde blootstelling

- Sigaretten (actief EN passief)
- Waterpijp, sigaar, pijp...
- Cannabis



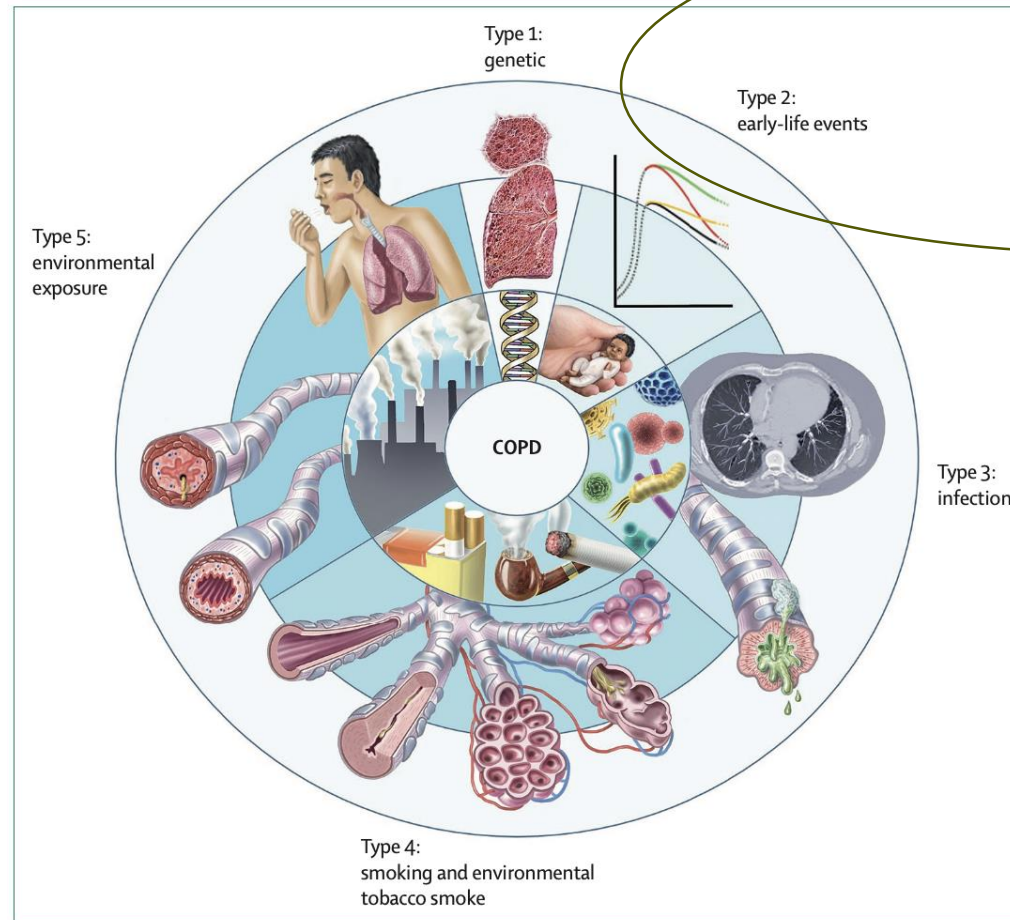
- Prematuriteit
- Laag geboortegewicht
- Roken tijdens zwangerschap
- Slechte nutritie
- Astma op kinderleeftijd

- Chronische bronchitis (PsA)
- HIV infectie
- Tuberculose

Casus



- Jonge leeftijd
- Al bij al beperkte rookgeschiedenis
- Ernstig obstructieve longfunctie
- **Is er meer dan roken?**



Prematuur (26 weken)
Geboortegewicht: 900g

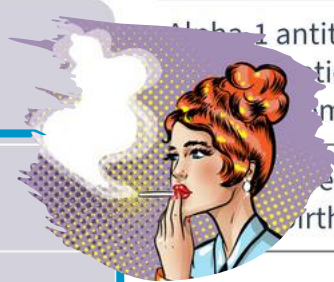


Etiotypes binnen COPD

Proposed taxonomy (etiotypes) for COPD

Classification	Description
Genetically determined COPD (COPD-G)	Alpha 1 antitrypsin deficiency (AATD) Genetic variants with smaller effects Combination
COPD due to abnormal lung development (COPD-D)	Factors, including premature birth Low birthweight, among others
Environmental COPD	
Cigarette smoking COPD (COPD-C)	<ul style="list-style-type: none"> Exposure to tobacco smoke, including <i>in utero</i> or <i>via</i> passive smoking Vaping or e-cigarette use Cannabis
Biomass and pollution exposure COPD (COPD-P)	Exposure to household pollution, ambient air pollution, wildfire smoke, occupational hazards
COPD due to infections (COPD-I)	Childhood infections, tuberculosis-associated COPD, HIV-associated COPD
COPD and asthma (COPD-A)	Particularly childhood asthma
COPD of unknown cause (COPD-U)	

Adapted from CELLI *et al.* [2] and STOLZ *et al.* [72].

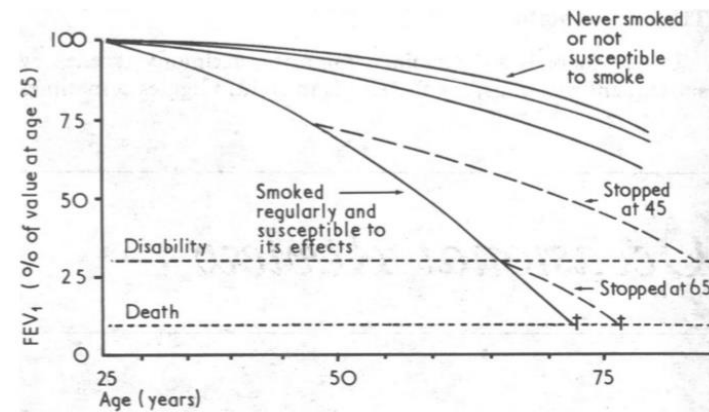


Take-home message

- 1) Er is meer dan roken → vraag actief naar andere risicofactoren
- 2) GET-omics is een nieuw en interessant concept om naar COPD te kijken



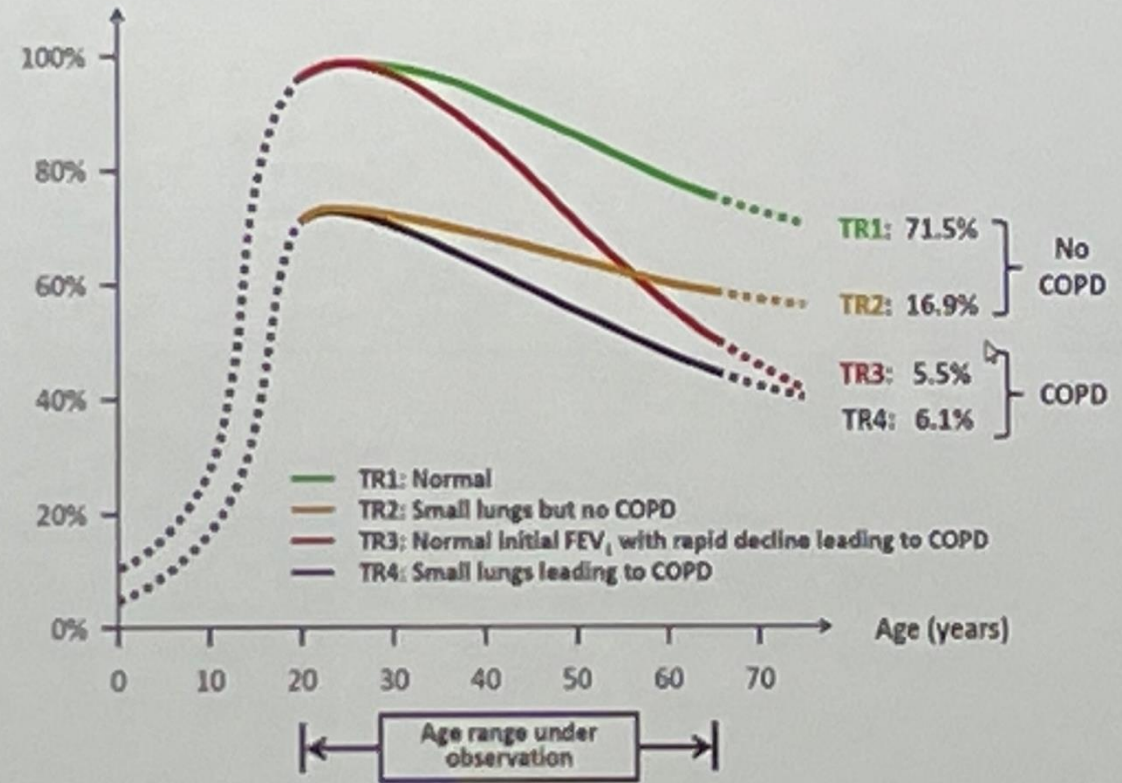
LF trajecten

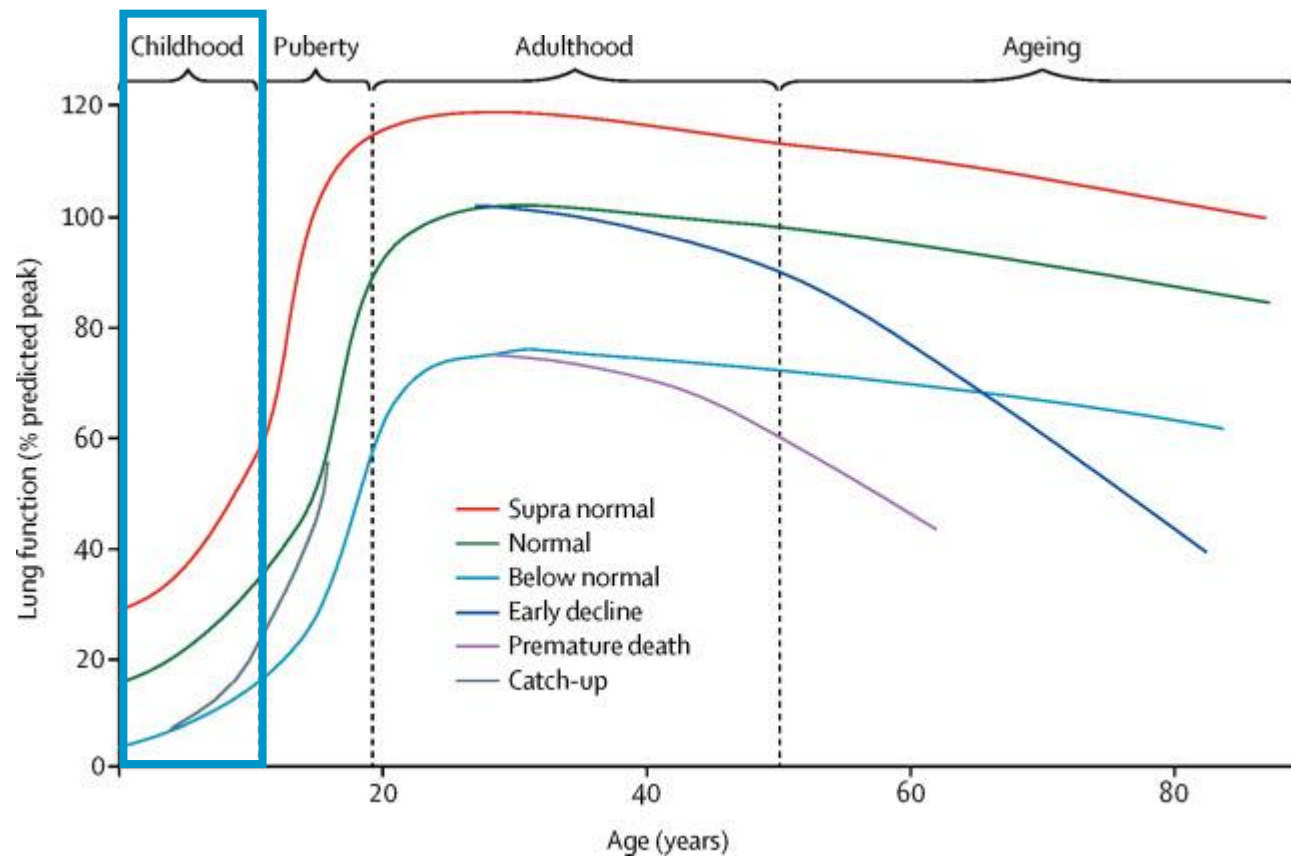


- COPD is niet altijd het gevolg van een versnelde LF decline
- Lage piek longfunctie speelt een rol in de ontwikkeling van COPD

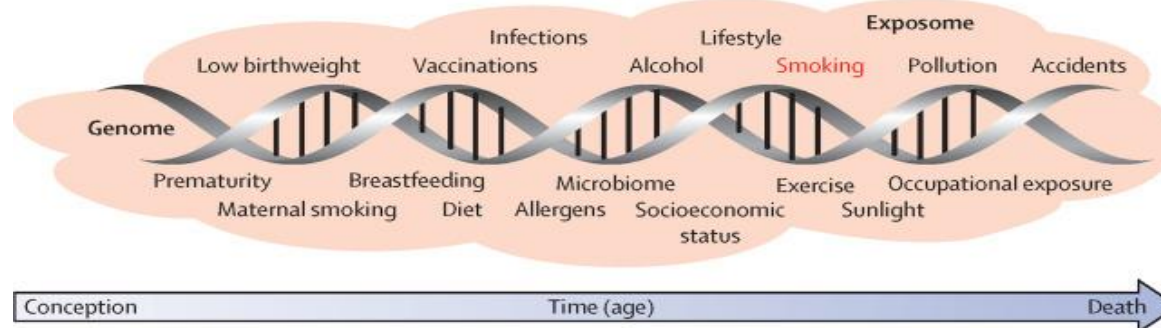
Distribution of the individuals in the Four Trajectories

FEV₁ in percent of predicted maximally attained value





- Groeifase
- Piek 20-25j (eerder bij meisjes)
 - ✓ Catch-up
- Plateaufase
- Decline door fysiologische veroudering van de long



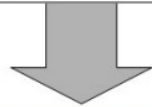
Elke fase wordt beïnvloed door gen-omgevingsinteracties.

Prematuriteit en verminderde LF

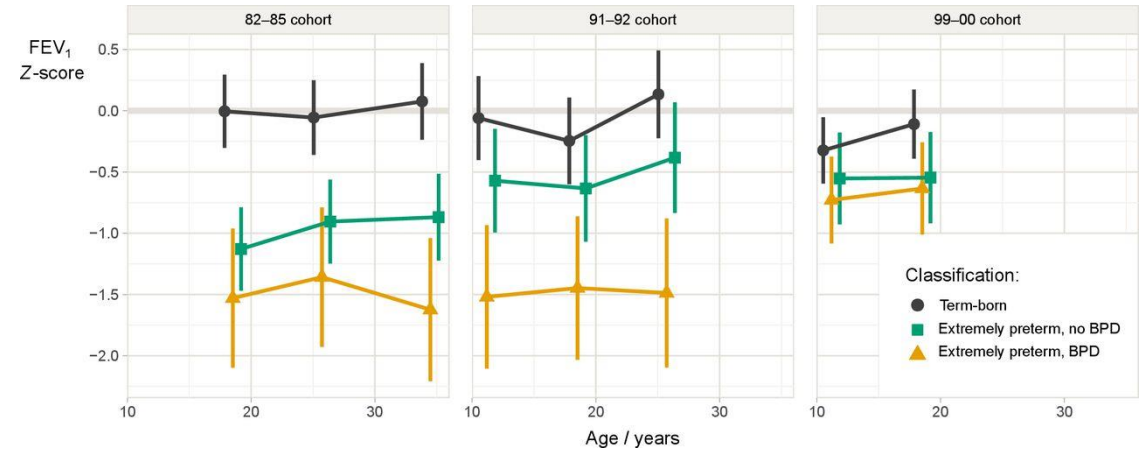
Lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight

Study design

- Repeated spirometry in 3 population-based cohorts born at
- Extremely preterm-born = gestational age ≤ 28 weeks or birth weight ≤ 1000 g (N=148; stratified by bronchopulmonary dysplasia (BPD)) and in
- Term-born controls (N=138)



- Lung function at 10, 18, 25 and 35 years



Prematuriteit en obstructieve longziekten

Preterm birth and asthma and COPD in adulthood: nationwide registers (Finland and Norway)

Study design

- Finland: 706,717 born 1987-98, 4.8% preterm
- Norway: 1,669,528 born 1967-99, 5.0% preterm

Care episodes of asthma and COPD specialized registers (ICD codes)

- Odds ratios (OR) for asthma and COPD vs preterm status

Prematuriteit en obstructieve longziekten

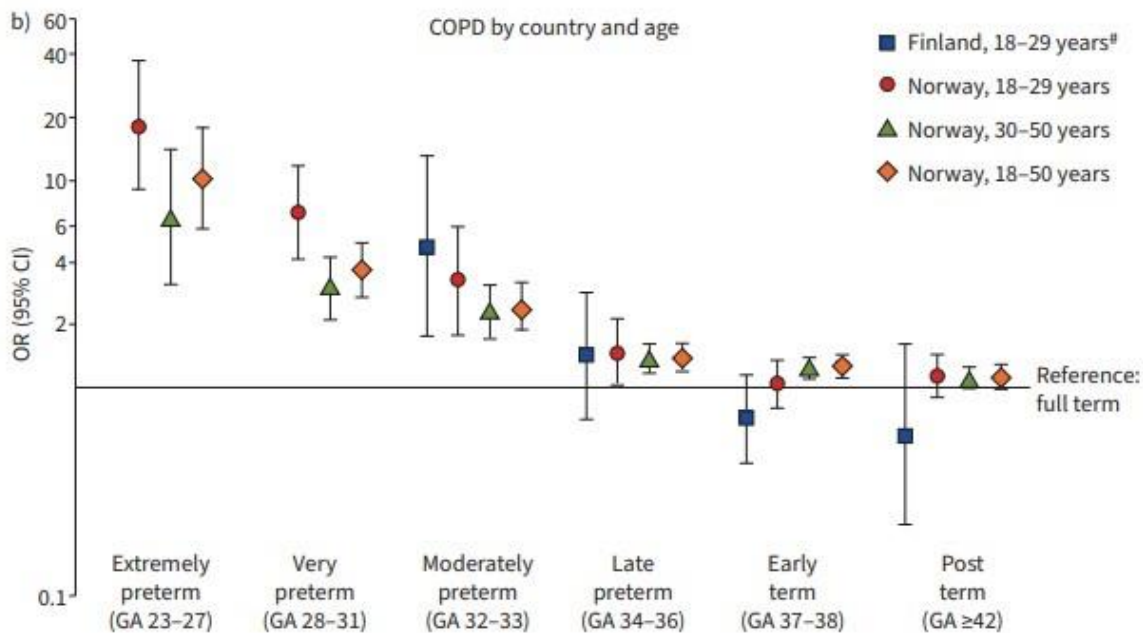


FIGURE 2 Associations between gestational age (GA) in weeks and a) asthma and b) chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adjusted for sex and birth year. [#]: missing outcome values for extremely and very preterm born in Finland.

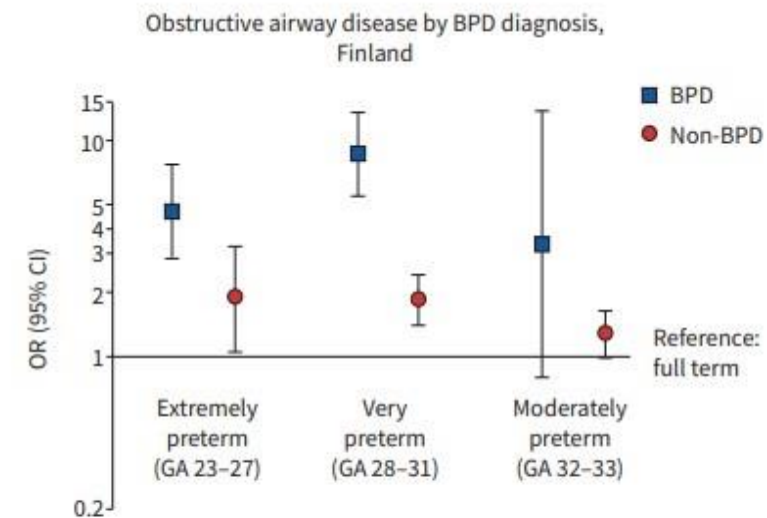


FIGURE 3 Associations between gestational age (GA) in weeks and obstructive airway disease (asthma or chronic obstructive pulmonary disease) at age 18-29 years in children born preterm with or without a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Models are adjusted for sex and birth year.

Take home message – longfunctietrajecten

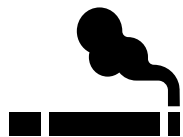
- 1) COPD is niet altijd het gevolg van een versnelde longfunctie decline
- 2) Prematuriteit is een risicofactor voor een gedaalde piek longfunctie en geassocieerd met een verhoogde prevalentie van COPD



Implicaties van dit nieuw concept



- Idealiter screenen van patiënten ‘at risk’
 - Spirometrie in dat opzicht ideale screeningstool
- (Voorlopig) weinig therapeutische implicaties
- Wel naar preventie toe > maximaal inzetten op



Casus



- 65-jarige man
- VG: arteriële hypertensie, NSTEMI
- R/ DAPT, simvastatine, coversyl
- 20 pakjaren
- Productieve hoest, regelmatig bronchitis
- CT: licht-matig centrilobulair emfyseem
- LF: FEV1/FVC > 0.7 – FEV1 98% - TLC 136% - DLCO 68%

- **Early COPD? Mild COPD? Pre-COPD? ...?**
- **Start inhalatietherapie?**



Terminologie

➤ *Early COPD*

De eerste biologische processen in het ontstaan van COPD.

➤ *Mild COPD ≠ early COPD*

Enkel te gebruiken als 'ernst van luchtwegobstructie gemeten bij spirometrie.'

➤ *Young COPD*

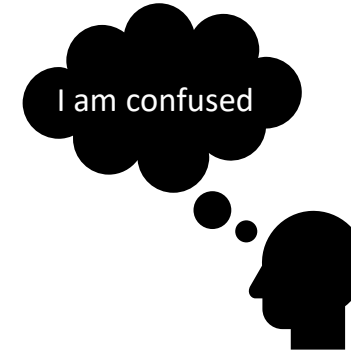
Rekening houdend met piek / plateau / decline van longfunctie: COPD in patiënten tussen 20 en 50 jaar oud.

➤ *PRISm*

'preserved ratio (FEV1/FVC > 0,7), impaired spirometry (FEV1 <80% of reference) (7%-20%), voornamelijk in (ex)-rokers. Geassocieerd met verhoogde CV en totale mortaliteit.

➤ *Pre-COPD*

Symptomen en/of structurele en/of functionele afwijkingen in de afwezigheid van luchtwegobstructie
Ongeacht de leeftijd. TIFF > 0.7 post-bronchodilatatie.

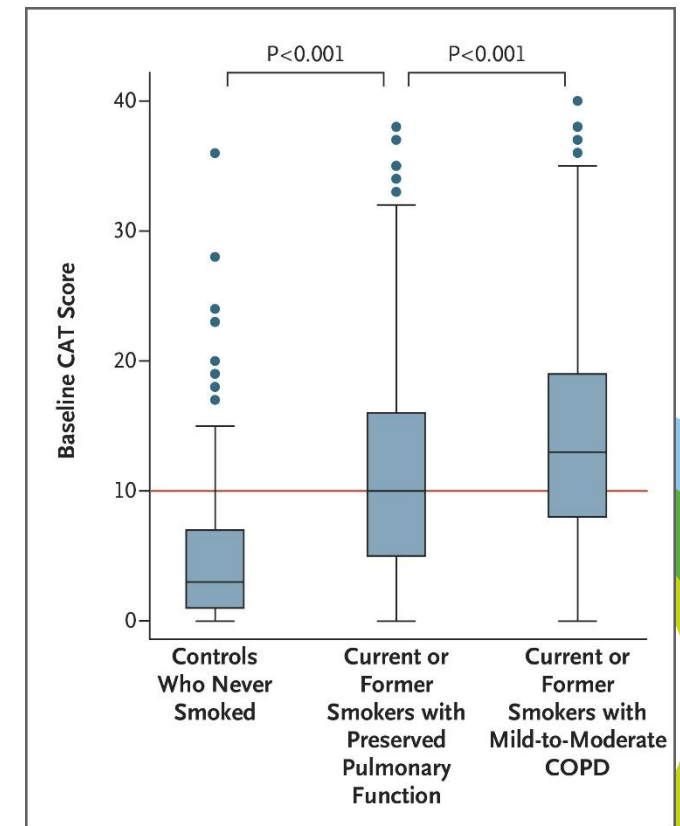


Concept pre-COPD

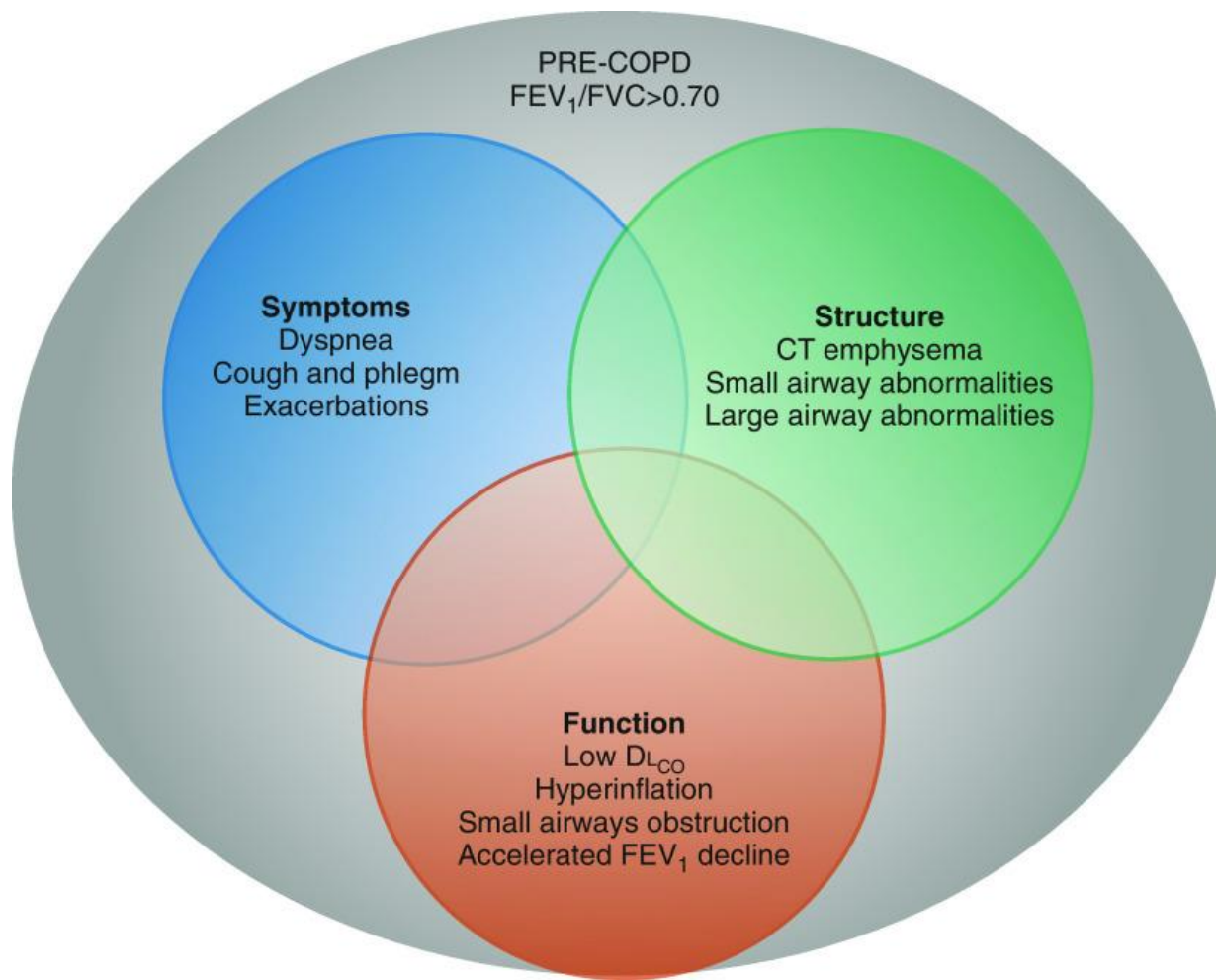
Diagnose COPD tot op heden nog steeds o.b.v. post-bronchodilatatie FEV1/FVC < 0.70 (pro's & con's)

What to do with next patients?

→ Dit zijn patiënten



Concept pre-COPD



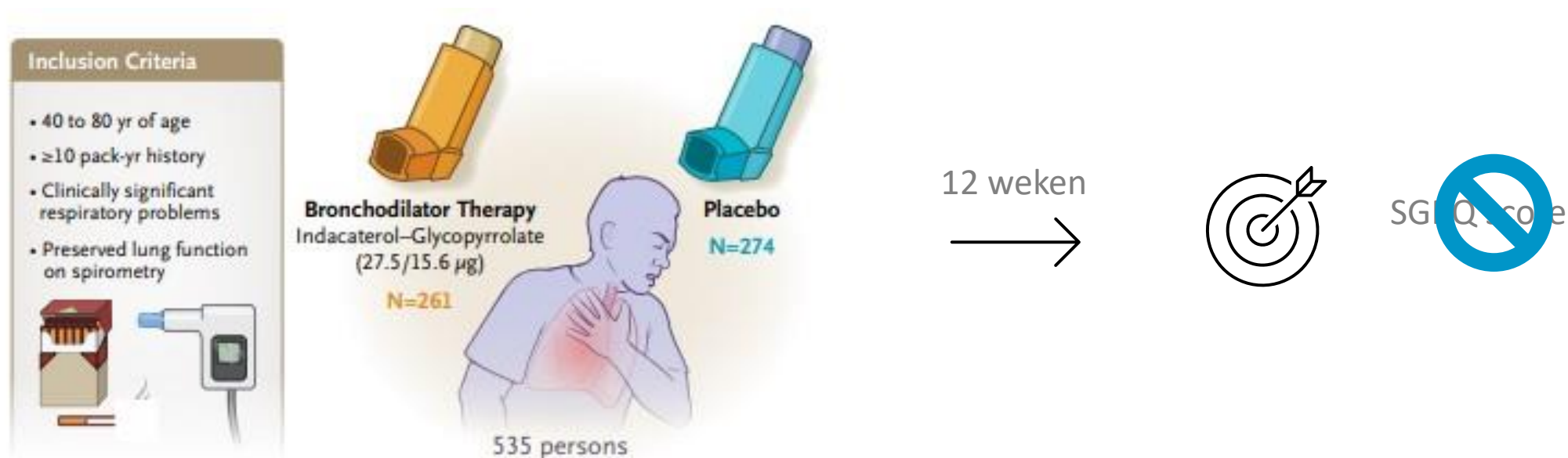
Er is een risico op ontwilleking van obstructief longlijden (wisselende cijfers omwille van heterogene groep)

What to do? Inhalatietherapie?

- *COPDGene*
 - 20% onder inhalatietherapie
- *SPIROMICS*
 - 43% van deze patiënten krijgt inhalatietherapie (31% SABA, 11% SAMA, 31% LAMA, 15% LABA, 23% ICS)

➤ Is dit juist of fout? **Evidentie?**

Bronchodilatatie in symptomatische (ex)-rokers met normale spirometrie



Take home message – pre-COPD

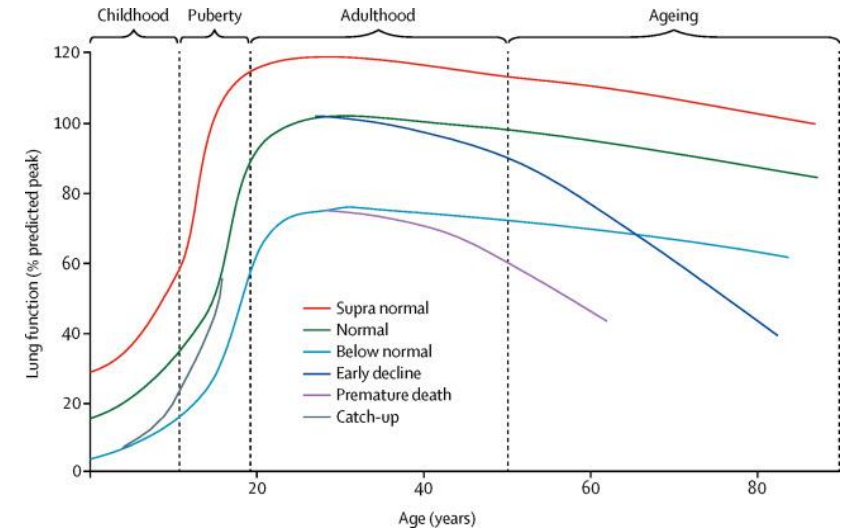
Geen evidentie voor bronchodilatatie in patiënten met pre-COPD

- Groep herkennen
- Aandacht voor longhygiënische maatregelen



Toekomst

- Huidige therapie van COPD gebaseerd op studies bij **rokers** die **LF decline afremmen**
- Studies nodig bij **andere etiotypes** (bv. COPD-D t.g.v. abnormale ontwikkeling)
- Studies nodig bij **pre-COPD**
- Idealiter vroegtijdig ingrijpen op **biologische processen** (early COPD)





Dank voor jullie aandacht!



Nieuwigheden in COPD
dr. Dorian Bivort

SOS pneumoloog:

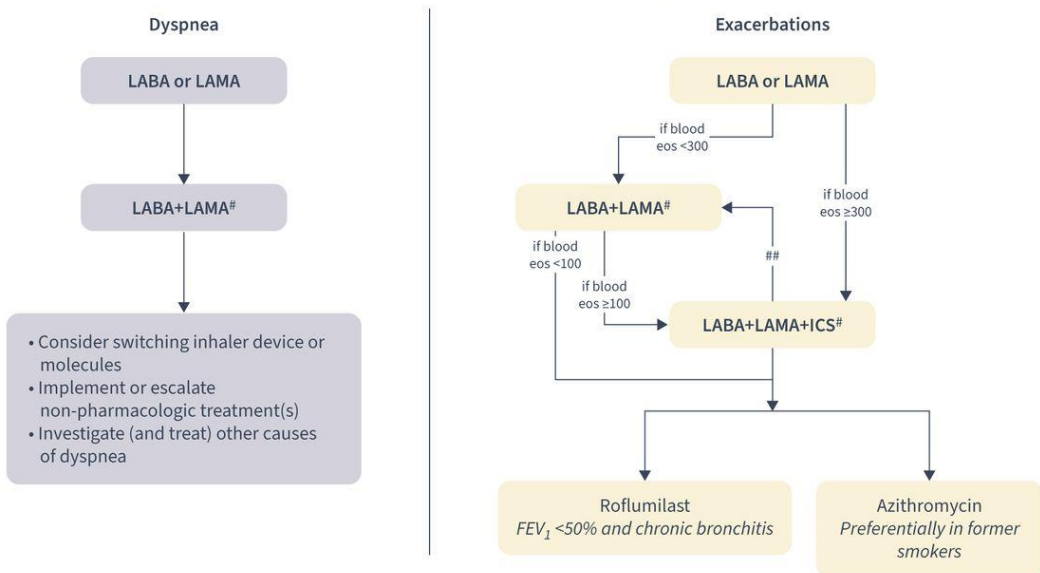
**kort en krachtige antwoorden
op frequent voorkomende
longproblemen in uw praktijk**



Rol van ICS bij COPD

Follow-up pharmacological treatment

- 1 If response to initial treatment is appropriate, maintain it
- 2 If not:
 - Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities
 - Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - Place patient in box corresponding to current treatment and follow indications
 - Assess response, adjust and review
 - These recommendations do not depend on the ABE assessment at diagnosis



#: single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers

##: consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos ≥ 300 cells· μL^{-1} de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations
Exacerbations refers to the number of exacerbations per year

Factors to consider when initiating ICS treatment

Factors to consider when adding ICS to long-acting bronchodilators:
(note the scenario is different when considering ICS withdrawal)

Strongly favors use

History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD#
 ≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year#
 Blood eosinophils ≥ 300 cells· μL^{-1}
 History of, or concomitant asthma

Favors use

1 moderate exacerbation of COPD per year#
 Blood eosinophils 100 to < 300 cells· μL^{-1}

Against use

Repeated pneumonia events
 Blood eosinophils < 100 cells· μL^{-1}
 History of mycobacterial infection

#: despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy (see Figure 4 and GOLD report Table 3.4 for recommendations). Note that blood eosinophils should be seen as a continuum; quoted values represent approximate cut-points; eosinophil counts are likely to fluctuate.

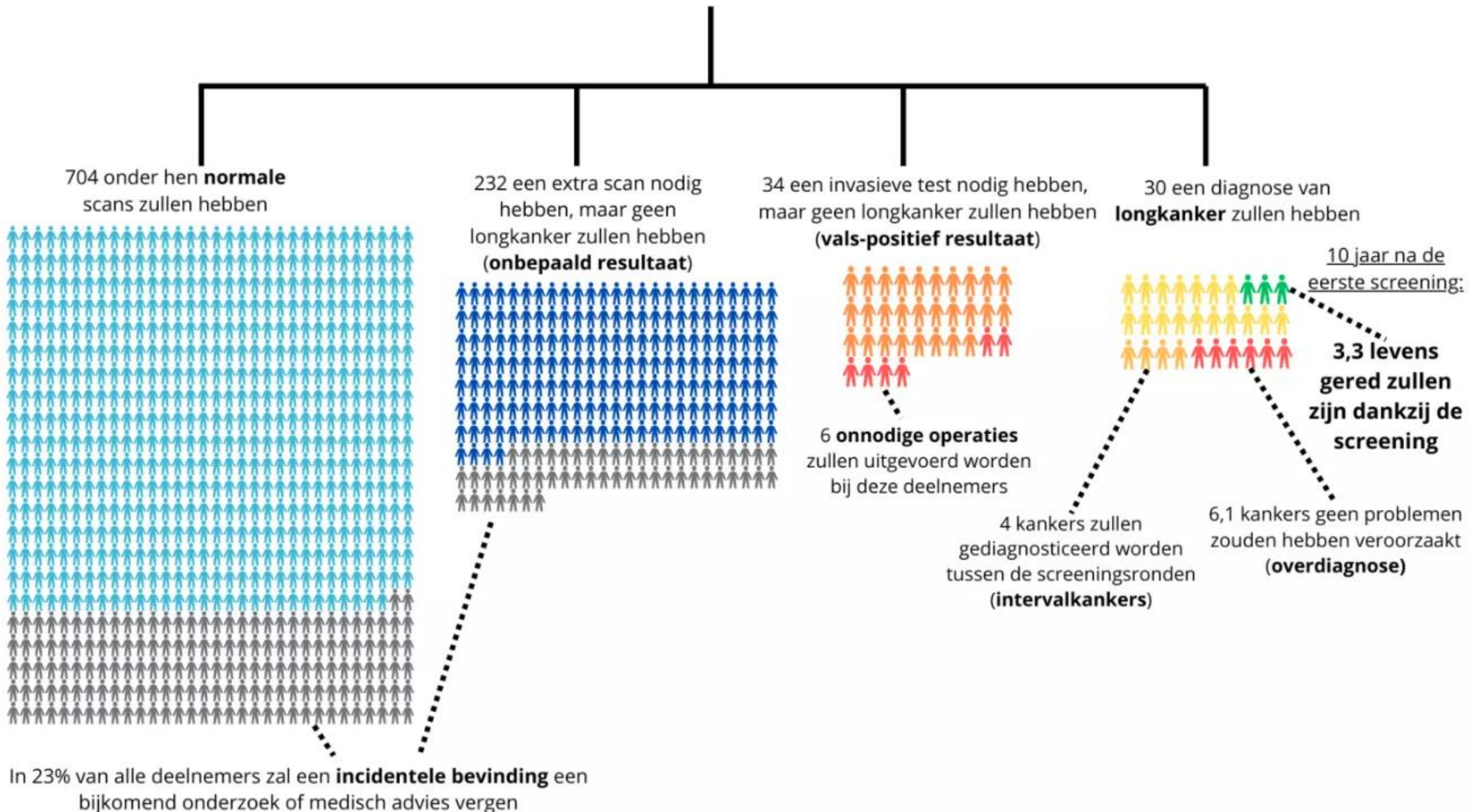
Adapted from and reproduced with permission from [103].



Vraag

- Wanneer vraag ik een ct thorax aan en wanneer een low dose ct Thorax?
- Of volstaat een ex thorax als beeldvorming ter geruststelling bij vb aanslepende hoest bij roker met vermagering

Er zijn potentiële voor- en nadelen verbonden aan longkankerscreening. Wanneer 1000 hoogrisicopersonen 3 maal gescreend worden, schatten we in dat:

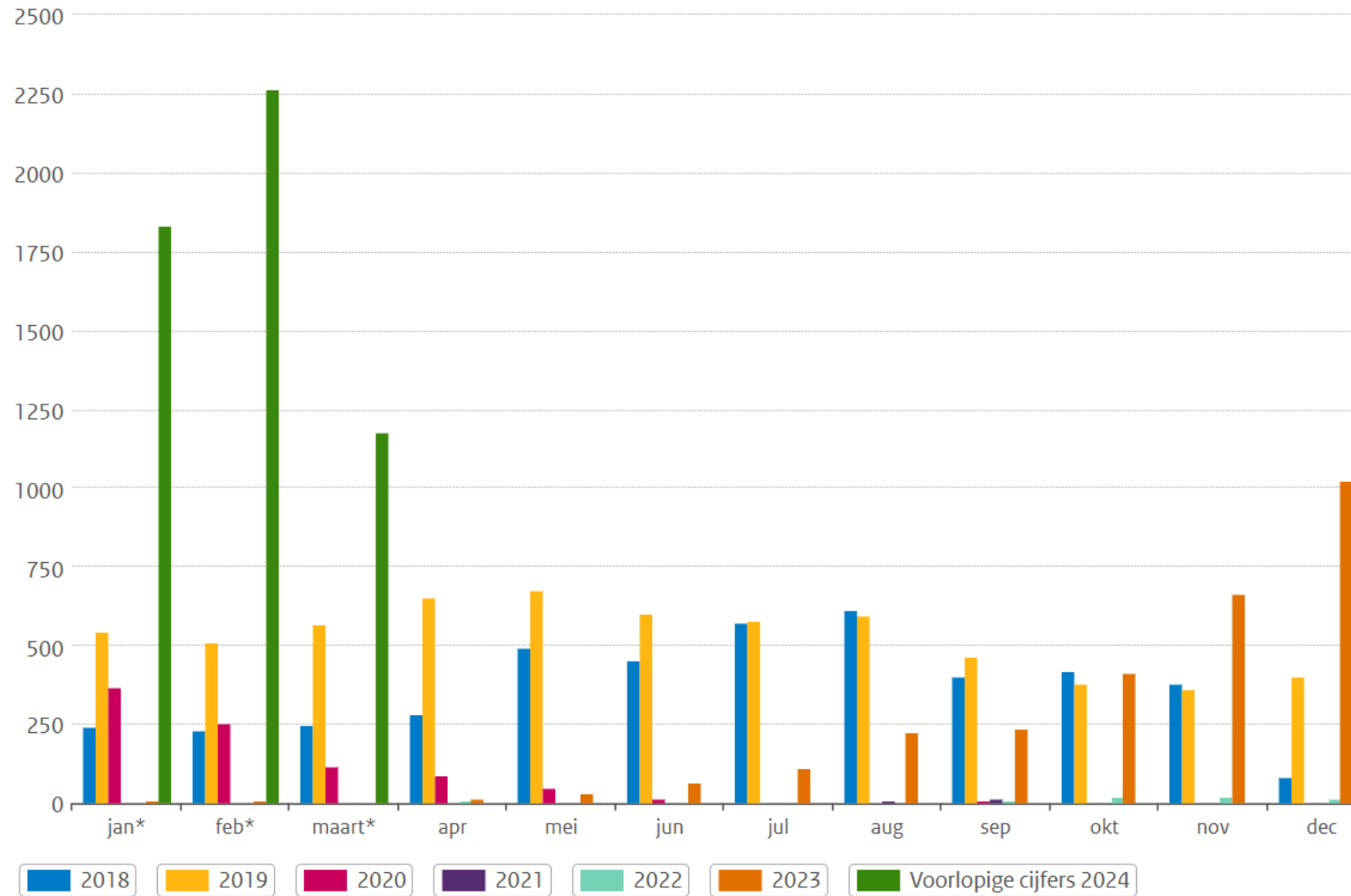




Systematische longkankerscreening in België (KCE)

- Screening van 1000 high risk patiënten – 3 screeningsrondes + 3 levens gered na 10 jaar
- Cave:
 - Vals positieven
 - Overdiagnose en overbehandeling
 - Indicentele bevindingen in andere organen: bijkomende invasieve investigaties
 - Vals gevoel van veiligheid? Intervalkankers
 - Stralingsbelasting
 - Kost: 18,500€ per QaLY
 - Druk op infrastructuur en zorg

Pertussis



Pertussis: korte heropfrissing

- **Verwekker:** *Bordetella pertussis* (gramnegatieve bacterie)
- **Besmettingsweg:** Druppelinfectie uit neus- en keelholte (hoesten, niezen)
- **Incubatietijd:** Meestal 7-10 dagen (spreiding 5-21 dagen)
- **Symptomen:** Catarraal stadium (neusverkoudheid 1-2 weken), paroxysmaal stadium (typische hoestbuien, soms met braken, 2-6 weken), reconvalescentie stadium (losse hoest, enkele weken). Niet of onvolledig gevaccineerde zuigelingen <1 jaar hebben een verhoogd risico op complicaties.
- **Besmettelijke periode:** Van het begin van het catarrale stadium, voordat de typische hoestbuien beginnen, tot 3 weken na het begin van deze hoestbuien; totaal ongeveer 5 weken. Na antibiotica 5-7 dagen.
- **Preventie:** Vaccinatie



Pertussis : diagnostiek

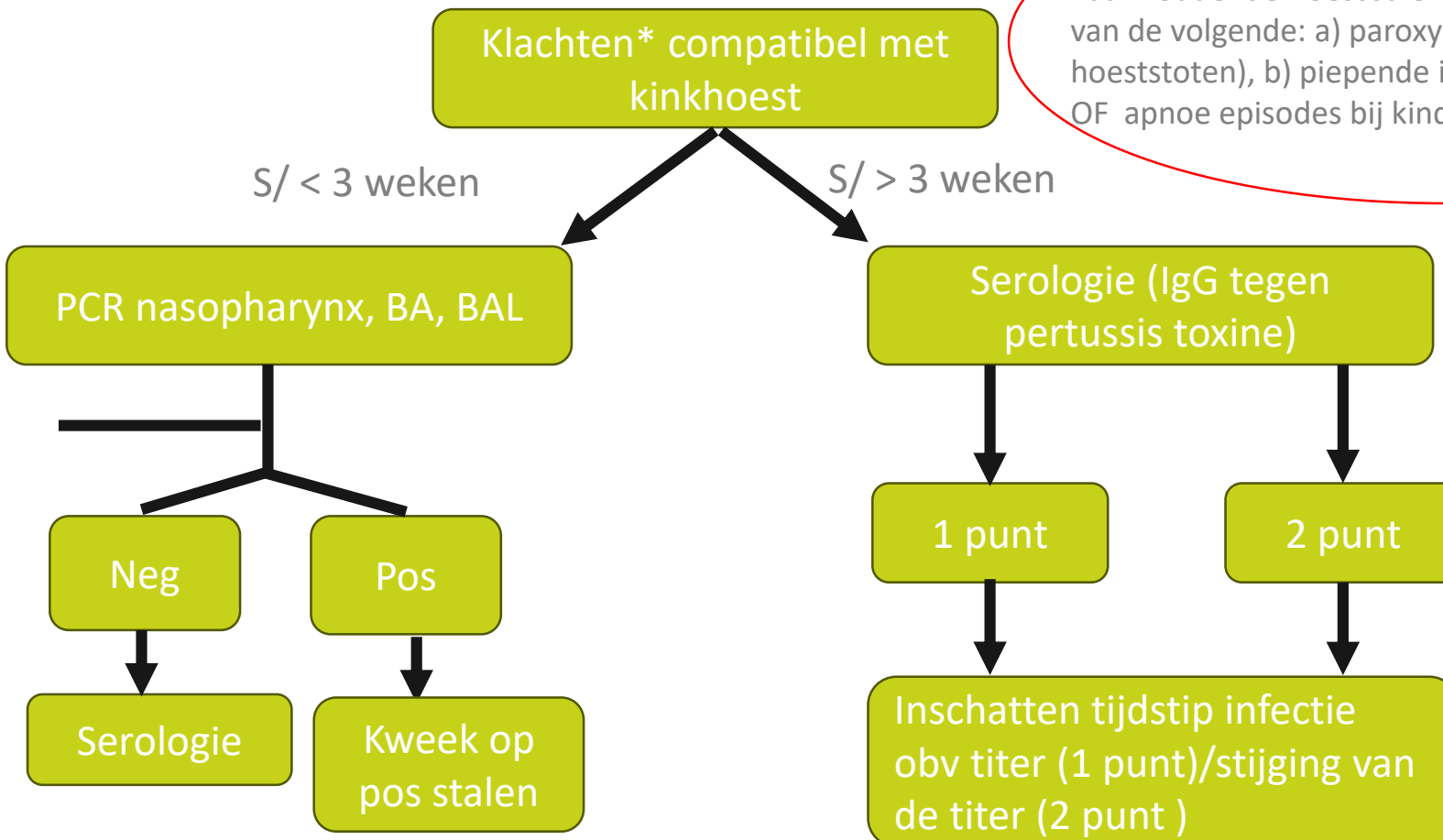
*aanhoudende hoestbuien > 2 weken EN minstens één van de volgende: a) paroxysmale hoest (expiratoire hoeststoten), b) piepende inhalatie, c) braken na hoest OF apnoe episodes bij kind < 1 jaar

Terugbetaling (64 euro)

a) Voorschrift pediater

b) < 16 jaar en S/ tussen 6-22 dagen en geen vaccin laatste 3 jaar OF < 1 jaar met onvolledige vaccinatie en catarrale symptomen gevolgd door kokhalzen/bradycardie of apnees

c) Geen voorafgaande R/ met macroliden/bactrim



Waar? UZ Brussel (referentie)
 Wanneer? Elke weekday
 TAT? < 48 uur

Waar? NRC
 Wanneer? 1-2x per week
 TAT? 7 werkdagen
 Aanvraagformulier nodig

<3% van acute hoestproblemen ¹

Voorkeur bij recente vaccinatie (<1 jaar)
 Zo snel mogelijk eerste staal en na 4 weken 2^e staal

¹Teepe J, Broekhuizen BD, Ieven M, Loens K, Huygen K, Kretzschmar M, de Melker H, Butler CC, Little P, Stuart B, Coenen S, Goossens H, Verheij TJ; GRACE consortium. Prevalence, diagnosis, and disease course of pertussis in adults with acute cough: a prospective, observational study in primary care. Br J Gen Pract. 2015 Oct;65(639):e662-7. doi: 10.3399/bjgp15X686917.



Pertussis: gevalsdefinitie

CRITERIA
Klinische criteria <ul style="list-style-type: none">• aanhoudende hoestbuien > 2 weken * EN minstens één van de volgende: <ul style="list-style-type: none">• paroxysmale hoest (expiratoire hoeststoten),• piepende inhalatie,• braken na hoest OF <ul style="list-style-type: none">• apnoe episodes bij kind < 1 jaar <p>*Nota: Alle personen, inclusief volwassenen, adolescenten of gevaccineerde kinderen, kunnen atypische symptomen vertonen. Hoest moet worden onderzocht vooral als de hoest paroxysmaal van aard is, 's nachts toeneemt en optreedt in afwezigheid van koorts.</p>
Epidemiologische criteria <ul style="list-style-type: none">• contact met bevestigd geval (binnen de drie weken)
Laboratoriumcriteria <p><i>Mogelijk labocriterium</i></p> <ul style="list-style-type: none">• éénmalige titer tussen 50 en 125 IE/ml afgenomen op < 4 weken van het begin van de hoest bij een persoon die niet binnen het jaar gevaccineerd werd tegen kinkhoest <p><i>Laboratoriumconfirmatie</i></p> <ul style="list-style-type: none">• isolatie van <i>B. pertussis</i> OF <ul style="list-style-type: none">• positieve PCR voor <i>B. pertussis</i> OF <ul style="list-style-type: none">• éénmalige titer ≥ 125 IE/ml bij persoon die niet binnen het afgelopen jaar gevaccineerd werd tegen kinkhoest OF <ul style="list-style-type: none">• titerstijging tot ≥ 125 IE/ml bij een tweede bloedname afgenomen minstens 4 weken na het begin van de hoest

Gevalsdefinitie

Mogelijk

- patiënt met klinische criteria EN mogelijk labocriterium

Waarschijnlijk

- patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria

Bevestigd

- patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie



Is het dan nuttig om te testen?

- Chemoprofylaxe voor gezin bij identificatie van index
 - Niet of onvolledig gevaccineerde kinderen < 1 jaar , kinderen met ernstige hart- of longafwijkingen
 - Zwangere vrouw (>34 weken) die geen maternale kinkhoestvaccinatie heeft ontvangen of kinkhoest heeft doorgemaakt (tijdens het tweede of derde trimester van haar zwangerschap) of immuungecompromitteerd is
 - Indien een kinkhoestpatiënt deel uitmaakt van een gezin waar één van de kinderen een verhoogd risico heeft op complicaties van kinkhoest door ernstig onderliggend hart- of longlijden kan profylaxe voor alle gezinsleden overwogen worden, onafhankelijk van de vaccinatietoestand
- Meldingen aan instanties (bvb CLB) bij schoolgaande kinderen (actieplan uitgeschreven)
- In bevestigde kinkhoestpatiënt op het kinderdagverblijf is weren van de patiënt zelf niet zinvol. Wel kan er overwogen worden om niet of niet volledig gevaccineerde kinderen te weren.



SOS pneumoloog: kort en krachtige antwoorden op frequent voorkomende longproblemen in uw praktijk

Netwerkmoment met hapje en drankje



De vernieuwde dienst
pneumologie van het
AZ Sint-Maria Halle heet u
van harte welkom op haar
eerste artsensymposium

Adembenemende vernieuwing



Wij danken onze sponsors

