

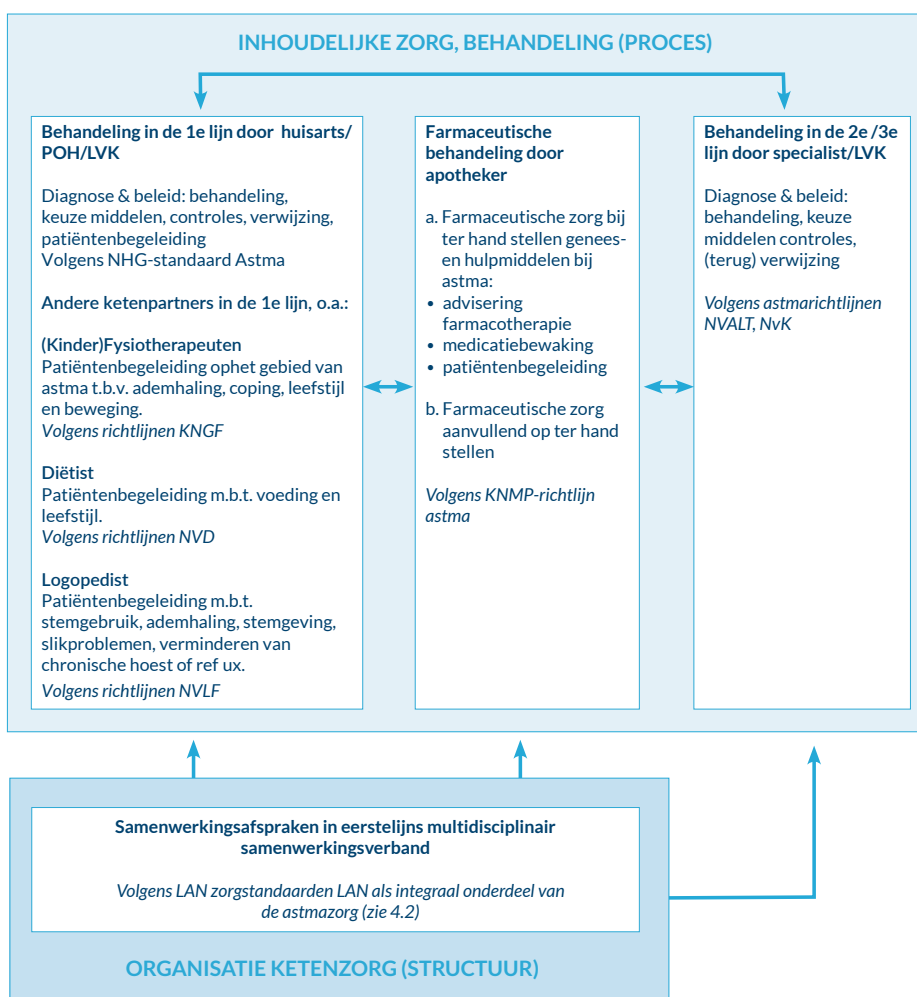
NOTEN

1.	Multidisciplinaire samenwerking bij astma	35
2.	Diagnose astma	38
3.	Comorbiditeit bij astma	40
4.	Allergische rinitis en astma	43
5.	Fenotyperingen bij astma	43
6.	Patiëntenperspectief	44
7.	Longaanval (volwassenen)	48
8.	Antihistaminica	49
9.	Intranasale corticosteroiden	50
10.	Astma COPD Overlap (ACO)	51
11.	Kengetallen astma	52
12.	Indeling astmacontrole	54
13.	Spirometrisch onderzoek	56
14.	Astma vragenlijsten	57
15.	Effectiviteit farmaceutische zorg bij astma	59
16.	Gebruik inhalatoren	62
17.	Voorzetkamers	66
18.	Zelfmanagement en individueel zorgplan	67
19.	Patiëntendossier	69
20.	Roken	69
21.	Leefstijl	70
22.	Kortwerkende bronchusverwijders (SABA)	72
23.	Inhalatiecorticosteroiden (ICS)	74
24.	Langwerkende bronchusverwijders (LABA)	82
25.	Leukotrieënantagonisten (LTRA)	87
26.	Moeilijk behandelbaar en ernstig astma	89
27.	Theofylline	91
28.	Monoklonale antilichamen	91
29.	Afbouwen ICS	95
30.	Anticholinergica (SAMA, LAMA)	97
31.	E-health	101

1. MULTIDISCIPLINAIRE SAMENWERKING BIJ ASTMA

Astma is een complexe aandoening. Het beloop van astma wordt bepaald door verschillende aspecten van de integrale gezondheidstoestand van de patiënt zoals luchtwegklachten, fysieke beperking, beperking in het dagelijks functioneren en participatie. De behandeling van de patiënt met astma overstijgt de competentie van één zorgverlener. Dit geldt vooral voor patiënten die hun astma niet of onvoldoende onder controle hebben, of voor patiënten met veel of complexe knelpunten zoals comorbiditeit, polyfarmacie of verminderd vermogen tot zelfmanagement.

Voor het bereiken van de optimale zorg voor de patiënt met astma is samenwerking tussen de verschillende zorgverleners die de astmazorg verlenen een randvoorwaarde. Dat betekent dat deze zorgverleners niet gescheiden van elkaar opereren, maar hun zorghandelen op elkaar afstemmen. In de LAN zorgstandaarden [LAN 2012] staan de organisatorische voorwaarden voor deze multidisciplinaire (keten)zorg. Ook in de beroepsrichtlijnen van het NHG en de NVALT is er aandacht voor de organisatie van astmazorg [NHG astma 2020, NVALT 2020]. De farmaceutische zorg van de apotheker is onderdeel van de totale multidisciplinaire (keten)zorg rondom een patiënt met astma. Hoe de ketenzorg is georganiseerd, is afhankelijk van onder andere de directe (lokale) en regionale zorgomgeving van de apotheek [zie KNMP-richtlijn Praktijkvoering, publicatie in 2022]. Binnen de multidisciplinaire samenwerking hebben de betrokken zorgprofessionals (ketenpartners) hun eigen verantwoordelijkheid voor hun professioneel en zorginhoudelijk handelen, welke gebaseerd is op de inhoudelijke richtlijnen of standaarden van de beroepsgroepen (zie afbeelding 4).



Afbeelding 4: Farmaceutische Zorg voor patiënten met astma als geïntegreerd onderdeel van astma(keten)zorg.

Continuïteit van zorg

Voor de implementatie van de aanbevelingen van de KNMP-richtlijn Astma is een multidisciplinair samenwerkingsverband een voorwaarde (zie addendum implementatiebevorderende en belemmerende factoren).

Bij veel zorghandelingen voor de astmapatiënt is er sprake van gedeelde zorg, zoals het geven van de inhalatie-instructie. Apothekers, (huis)artsen, assistenten, (kinder)fysiotherapeuten, (long)verpleegkundigen en de praktijkondersteuners hebben allen een rol in de begeleiding van de patiënt bij het goed gebruik van inhalatiemedicatie. Afstemming tussen zorgverleners over de begeleiding van de patiënt is van belang voor de continuïteit van zorg. Zo kunnen zorgverleners afstemming hebben over wie wanneer de inhalatie-instructie geeft, volgens welke uniforme instructies dit gebeurt, hoe vaak dit herhaald danwel geëvalueerd wordt en welke (risico)patiënten aanvullende aandacht nodig hebben. Ook transmurale afspraken tussen zorgverleners in de eerste en tweede/derde lijn over bijvoorbeeld het farmacotherapeutisch beleid bij (ernstig) astma en het beleid omtrent longaanvallen maken onderdeel uit van de multidisciplinaire samenwerking. Een multidisciplinair samenwerkingsverband kan op verschillende manieren ingevuld worden door lokale of regionale samenwerkingsafspraken. Aanbevelingen hiervoor staan in de LAN zorgstandaarden [LAN 2012] en het LAN zorgpad inhalatiemedicatie 2019 [16] [LAN ZI 2019]. In de praktijk varieert dit van relatief eenvoudige werkafspraken tussen bijvoorbeeld alleen de lokale apothekers en huisartsen tot een multidisciplinair regionaal en/of transmuraal zorgprogramma.

Gegevensuitwisseling in de keten

Voor goede multidisciplinaire zorg op het gebied van astma is het belangrijk dat zorgverleners inzage hebben in de gegevens die ze nodig hebben om zorg te kunnen verlenen. De multidisciplinaire richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens in de keten' geeft handvatten voor gegevensuitwisseling in het algemeen. Op het moment van schrijven bestaat er echter nog geen vastgesteld landelijk kader voor het (elektronisch) uitwisselen van gegevens omtrent specifiek de astmazorg. Daarom is het belangrijk dat de apotheker met ketenpartners op lokaal en/of regionaal niveau hierover afspraken maakt.

Zorgprogramma's en samenwerking in de praktijk

In de praktijk worden zorgprogramma's op regionaal of lokaal niveau ontwikkeld door zorggroepen. Deze zorggroepen zijn samenwerkingsverbanden die in de regel als zorgaanbieder functioneren. Zorgprogramma's kunnen inhoudelijk van elkaar verschillen. Dit is afhankelijk van de samenstelling en voorkeuren van de opstellers als ook afhankelijk van regionale afspraken met bijvoorbeeld zorginkopers. In bestaande zorggroepen worden huisartsen gecontracteerd; de meeste huidige multidisciplinaire zorggroepen zijn veelal ontstaan vanuit huisartsenzorggroepen. Apothekers worden daarentegen veel minder gecontracteerd.

Zo blijkt uit een NIVEL-onderzoek onder 153 Nederlandse apothekers en 76 Nederlandse huisartsen slechts een derde van de apothekers deel te nemen aan één of meerdere zorggroepen met de huisarts. Slechts 18 apothekers (11%) gaven aan deel te nemen aan een zorggroep astma [Kennissynthese Samenwerking tussen huisarts en openbaar apotheker (van Dijk 2016)].

In dit onderzoek zijn de deelnemende apothekers en huisartsen bevraagd over de huidige en toekomstige samenwerking als ketenpartners in de eerstelijnszorg. In de huidige samenwerking geven huisartsen en apothekers aan dat de meest voorkomende gezamenlijke werkzaamheden zijn: het farmacotherapieoverleg (FTO), de aanpassing van recepten, het starten met GDV en de samenwerking bij medicatiebeoordelingen.

In het onderzoek zijn zeven taken met betrekking tot patiëntenbegeleiding voorgelegd aan de apothekers en huisartsen. Aan hen is gevraagd of zij deze taken zien als taak van apothekers, als taak van huisartsen of van beiden. Bij vier van de zeven taken geven apothekers aan dat zij deze taken als hun eigen taak zien, terwijl huisartsen deze taken als verantwoordelijkheid van zowel apothekers als huisartsen zien. Het gaat om de volgende vier taken: voorlichting van de patiënt over mogelijke bijwerkingen van medicatie, voorlichting van de patiënt over medicatiegebruik, combinatie van medicatie beoordelen/bewaken, de patiënt vragen naar goed medicatiegebruik. De patiënt vragen naar tevredenheid ten aanzien van het medicatiegebruik zien zowel apothekers als huisartsen als een taak voor beiden. Voorlichting over de reden van voorschrijven zien apothekers en huisartsen voornamelijk als een taak voor de huisarts. Voorlichting van de patiënt over de effectiviteit van de medicatie ziet het gros van de apothekers als taak voor beiden en de huisartsen als taak voor de huisartsen.

Zowel huisarts en apotheker geven aan dat vertrouwen een voorwaarde is voor de samenwerking tussen huisarts en apotheker. Vertrouwen wordt bevorderd door continuïteit, communicatie, investering in persoonlijk (face-to-face) contact en een gemeenschappelijk belang nastreven (goede zorg voor de patiënt). Het grootste aantal contacten verloopt telefonisch, twee derde van de huisartsen geeft aan wekelijks telefonisch contact met een apotheker te hebben. Samenwerking tussen zorgverleners heeft betere zorg voor patiënten als doel. De aard en complexiteit van de zorgvraag van de (astma)patiënt staan voorop in de zorgverlening. Hoewel het vanzelfsprekend lijkt dat samenwerking tot een efficiëntere en betere zorg leidt, is dit in Nederland niet wetenschappelijk onderbouwd. Wel laat het onderzoek van Gums zien dat goede samenwerking tussen huisarts en apotheker mogelijk kan bijdragen aan minder astmagerelateerde bezoeken aan de spoedpost alsook minder ziekenhuisopnames, betere

astmacontrole en kwaliteit van leven. Een significant effect was alleen gezien voor patiënten met ongecontroleerde astma. In dit onderzoek bestond de interventie uit een begeleiding door de apotheker aan de hand van gesprekken met de patiënt, het opstellen van een farmacotherapeutisch behandelplan als ook het adviseren van de arts [Gums 2015]. Ook het artikel van Fletcher laat zien dat goede en efficiënte multidisciplinaire samenwerking zorgt voor voldoende 'workforce' ten aanzien van de totale astmazorg. Dit bevordert therapietrouw en astma-uitkomsten [Fletcher 2020].

Aanbevelingen voor apothekers in multidisciplinaire eerstelijnszorg

In het buitenland (onder andere Verenigd Koninkrijk, Verenigde Staten, Canada) werkt de apotheker steeds meer samen met andere zorgverleners in multidisciplinair verband. De apotheker wordt in deze landen vooral gewaardeerd om zijn klinisch-farmaceutische zorg, eerder dan om zijn logistieke werkzaamheden. In Canada heeft de beroepsorganisatie van apothekers daarom tien evidence based aanbevelingen ontwikkeld voor de integratie van de apotheker in een eerstelijns multidisciplinair team ["Guidelines for pharmacists integrating into primary care teams" (Jorgensen 2013)]:

De apotheker:

1. kent de behoeften van de lokale zorg en kent de behoeften van de patiëntenpopulaties;
2. kent zijn rol en verantwoordelijkheden en heeft deze beschreven;
3. informeert de zorgketen over zijn rol en verantwoordelijkheden;
4. kent de rollen en verantwoordelijkheden van de andere lokale zorgverleners;
5. kan inschatten of de praktijkvoering van zijn praktijk adequaat is voor zorg binnen de eerstelijns ketenzorg

Eerstelijnszorg:

6. is zichtbaar en toegankelijk voor ander lokale zorgverleners;
7. beschikt over benodigde competenties voor de zorg in een multidisciplinair samenwerkingsverband;
8. is proactief en neemt verantwoordelijkheid voor patiëntenuitkomsten;
9. vraagt regelmatig om feedback van andere lokale zorgverleners;
10. heeft en onderhoudt professionele een-op-een relaties met de lokale zorgverleners.

Een dergelijke richtlijn ontbreekt in Nederland. Deze aanbevelingen zijn ontwikkeld voor Canadese apothekers maar lijken één-op-één bruikbaar voor de Nederlandse situatie.

Multidisciplinaire samenwerking rondom goed gebruik inhalatiemedicatie:

LAN zorgpad inhalatiemedicatie Het LAN zorgpad inhalatiemedicatie bouwt voort op het LAN rapport Goed Gebruik Inhalatiemedicatie [LAN GGI 2018] en heeft als doel de juiste inzet van longmedicatie en de daarbij gebruikte inhalatoren te verbeteren en het goed gebruik door de patiënten te bevorderen. In het LAN rapport Goed Gebruik Inhalatiemedicatie staat de keuze van een passende inhalator voor de patiënt centraal [16] [LAN GGI 2018]. Het Zorgpad Inhalatiemedicatie is meer gericht op de multidisciplinaire samenwerking tussen de betrokken zorgverleners in het begeleiden van de volwassen astmapatiënt in zijn/haar gebruik van inhalatiemedicatie. Het zorgpad onderscheidt een pad eerste uitgifte en een pad vervolguutgifte vanwege de verschillen in zorgcenten.

Zorgpad eerste uitgifte

Het zorgpad eerste uitgifte beschrijft de stappen van de diagnosestelling door de arts tot en met de eerste instructie door de apotheker of apothekersassistent. Belang van communicatie van de diagnose of voorlopige diagnose naar de apotheker en andere betrokken zorgverleners wordt benadrukt in het zorgpad. Het creëren van ziekte-inzicht bij de patiënt en eventuele mantelzorgers staat hierbij centraal. De verwachting is dat als de patiënt beter begrijpt wat er precies aan de hand is, welke rol een longaandoening als astma speelt in zijn of haar leven, dit bijdraagt aan een hogere behandel- en therapietrouw. Herhaling van de uitleg en inhalatie-instructie door de betrokken zorgverleners, het bevragen van de patiënt over diens verwachtingen en knelpunten en heldere communicatie over de behandelstappen en de rollen van de betrokken zorgverleners, dragen bij aan het creëren van een ziekte-inzicht bij de patiënt.

Zorgpad vervolguutgiften

Het zorgpad vervolguutgiften (follow up fase) heeft aandacht voor de monitoring en het belang van vaste evaluatiemomenten door de betrokken zorgverleners. Na verloop van tijd kunnen patiënten bewust of onbewust minder nauwkeurig omgaan met hun inhalatiemedicatie met mogelijk terugval in de gezondheidssituatie als gevolg van minder therapietrouw.

Het tegenovergestelde kan ook het geval zijn: de patiënt heeft de astma/COPD goed onder controle en bevindt zich in een stabiele fase waardoor wellicht optimalisatie of het afbouwen van medicatie aan de orde is. In beide situaties is evaluatie van de farmacotherapeutische behandeling van belang om te beoordelen of meer patiëntenbegeleiding nodig is, en of aanpassing van de inhalatiemedicatie nodig is. Een aandachtspunt tijdens de follow up fase is ook het goed gebruik van de inhalatoren en de controle van de inhalatietechniek.

Multidisciplinaire werkafspraken en zorgpaden bij kinderen

Bij de farmacotherapeutische begeleiding bij kinderen spelen (leeftijdsspecifiek) aspecten mee die soms wezenlijk anders zijn dan bij volwassenen. De zorgstandaard astma bij kinderen heeft hier aandacht voor. De huidige zorgpaden en formularia zijn over het algemeen gericht op volwassenen. De landelijke transmurale afspraak tussen NVK en NHG is in herziening en wordt in 2022 verwacht.

Conclusies:

- De behandeling van de patiënt met astma overstijgt de competentie van één zorgverlener.
- Voor optimale zorg voor de patiënt met astma zijn regionale/lokale multidisciplinaire samenwerkingsafspraken een voorwaarde.
- De multidisciplinaire zorg dient zodanig ingericht te worden dat zowel de patiënt met goede astmacontrole als de patiënt met onvoldoende astmacontrole goed begeleid wordt. Met als doel om respectievelijk goede astmacontrole te kunnen behouden en onvoldoende astmacontrole te kunnen behandelen.
- Voor integratie van de apotheker in een eerstelijns multidisciplinair team is het volgende belangrijk: kennis van zorgbehoefte, duidelijkheid over de rollen en verantwoordelijkheden in de keten, toegankelijkheid van de (farmaceutische) zorg, beschikken over de juiste competenties voor de zorg in een multidisciplinair samenwerkingsverband en een pro-actieve houding.
- Voor goed gebruik inhalatiemedicatie is samenwerking tussen zorgverleners in het begeleiden van de patiënt van belang, met daarin aandacht voor ziekte-inzicht patiënt, goede monitoring en vaste evaluatiemomenten met herhaling van uitleg over geneesmiddelen en inhalatietechniek.

2. DIAGNOSE ASTMA

Het stellen van de diagnose astma door de arts is niet eenvoudig. Veel luchtwegklachten die passend zijn bij astma kunnen ook door andere aandoeningen worden veroorzaakt, waardoor het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt. De GINA-guideline benadrukt desondanks dat de diagnose al bij het eerste doktersbezoek zou moeten worden gesteld, aangezien de symptomen van astma vaak spontaan of door medicamenteuze behandeling verdwijnen, waarna het moeilijk is om de diagnose astma te bevestigen [GINA 2021].

Diagnose astma bij volwassenen

De NHG-Standaard Astma bij volwassenen adviseert huisartsen het volgende.

De diagnose astma wordt gesteld aan de hand van een anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek. In de anamnese komen onder andere aan bod:

- De kernsymptomen van astma: de mate van dyspneu (kortademigheid) en piepende ademhaling al dan niet in combinatie met hoesten;
- Aard en ernst van luchtwegklachten (indien de symptomen zich regelmatig in de nacht voordoen dan versterkt dat het vermoeden van astma);
- Allergische en niet-allergische prikkels, klachten bij inspanning. Voorbeelden van niet-allergische prikkels zijn: virale infecties, lichamelijke inspanning, psychische factoren en niet-allergene stoffen (zoals rook, luchtvervuiling, parfum, mist, koude lucht). Allergische reacties zijn immunoglobuline E (IgE)-gemedieerde reacties op allergenen zoals graspollen, boompollen, huisstofmijt of beroepsgebonden allergenen. Ook geneesmiddelen en voedingsadditieven zoals conserveermiddelen met sulfiet kunnen astma induceren;
- Familiegeschiedenis;
- Roken;
- Medicatiegebruik (NSAID's, bètablokkers).

Het lichamelijk onderzoek bestaat onder andere uit observatie van dyspneu, de ademhalingsfrequentie, het gebruik van ademhalingspijpen, auscultatie van de longen en het bepalen van de hartfrequentie en ademhalingsfrequentie bij ernstige dyspneu.

Het aanvullend onderzoek bestaat uit spirometrie [13] en een screeningstest op inhalatieallergenen. De resultaten van deze onderzoeken dienen ter ondersteuning van de diagnose en kunnen een vermoeden van astma bevestigen, dan wel de diagnose astma uitsluiten. Soms is de diagnose astma moeilijk af te leiden uit de onderzoeken. Aanvullend onderzoek in de tweede lijn, zoals een bronchiale hyperreactiviteitstest is dan geïndiceerd. Geïsoleerde hoest kan zelden aan astma worden toegeschreven [GINA 2021]. Bij patiënten met alleen hoestklachten, zonder dyspneu of expiratoir piepen, is reversibiliteit (FEV1-toename na bronchusverwijding met $\geq 12\%$ én ≥ 200 ml) nodig om de diagnose astma te kunnen stellen [NHG astma 2020].

Comorbiditeit

Indien een patiënt met dyspneu daarnaast bekend is met dysfunctioneel ademen, angststoornis, obesitas, pneumonie of longembolie, dan kan de huisarts de diagnose astma niet makkelijk met zekerheid vaststellen [NHG astma 2020].

Vroege diagnosestelling en vermoeden van astma

De diagnose astma wordt volgens de NHG-Standaard gesteld als de symptomen van dyspneu en piepende ademhaling, al dan niet met hoesten, van terugkerende aard zijn. De diagnose wordt daarom ook pas na enkele consulten gesteld, terwijl de medicamenteuze behandeling met SABA vaak al meteen wordt gestart op basis van een vermoeden van astma. Op dit punt wijkt de NHG-Standaard af van de GINA-guidelines 2021, die stellen dat de diagnose al bij het eerste consult zou moeten worden gesteld om het risico op onder- en overbehandeling bij de patiënt te voorkomen. In de praktijk is diagnosestelling bij het eerste consult vaak niet haalbaar en zal bijvoorbeeld moeten worden gewacht op de uitslag van spirometrisch onderzoek. Door de variabiliteit van de aandoening is het niet altijd mogelijk de diagnose op basis van een spirogram te bepalen. Daarnaast kunnen inhalatiecorticosteroiden (ICS) de uitkomsten van spirometrie beïnvloeden. Bètamimetica hoeven alleen op de dag van de spirometrie (voorafgaand aan het onderzoek) te worden vermeden. Voor de continuïteit van zorg is goede communicatie van de (werk)diagnose astma of vermoeden van astma van de arts naar de apotheker en andere betrokken zorgverleners belangrijk. Het LAN zorgpad inhalatiemedicatie benadrukt dit [LAN ZI 2019], zie ook de noot multidisciplinaire samenwerking bij astma

Diagnose astma bij kinderen

Voor het stellen van de diagnose astma bij kinderen wordt onderscheid gemaakt tussen kinderen tot 6 jaar en kinderen van 6 jaar en ouder, omdat zowel de diagnostiek als de behandeling van deze groepen van elkaar verschillen [NHG Astma kind 2014].

Kinderen van 0-6 jaar

De diagnose astma wordt meestal pas gesteld vanaf 6 jaar. Voor kinderen van 0-6 jaar wordt de term 'episodisch respiratoir piepen' gehanteerd, omdat het typische beeld van terugkerende dyspneu met piepende ademhaling en eventueel hoesten vaak afwezig is bij heel jonge kinderen. Bovendien kan bij kinderen tot 6 jaar geen betrouwbare spirometrie worden uitgevoerd om de diagnose astma te kunnen bevestigen [NHG Astma kind 2014, MDR astma 2014]. In de tweedelijns zorg is het mogelijk om een reversibiliteitsmeting aan te vragen voor patiënten jonger dan 6 jaar (mits instrueerbaar). Er zijn hiervoor richtlijnen ontwikkeld door de American Thoracic Society (ATS) [ATS 2019]. Bij kinderen met episodisch respiratoir piepen wordt nog onderscheid gemaakt tussen episodisch viraal piepen (waarbij het piepen alleen aanwezig is bij een virale luchtweginfectie) en 'piepen door multiple prikkels', waarbij naast virale prikkels en allergische prikkels ook niet-allergische prikkels zoals inspanning, kou en stof (waaronder mist, (tabaks)rook) een piepende ademhaling kunnen veroorzaken [MDR astma 2014].

Kinderen van 6 jaar en ouder

Bij kinderen vanaf 6 jaar kan de diagnose astma met spirometrie worden bevestigd. Dit gebeurt op basis van de terugkerende klachten van dyspneu met piepen, al dan niet in combinatie met hoesten en lichamelijk onderzoek (auscultatie van de longen) op het moment van een astma-aanval. Een screeningstest op inhalatieallergenen en spirometrie werken daarbij ondersteunend. De diagnose astma is waarschijnlijker bij een positieve (IgE-gemedieerde) reactie op inhalatieallergenen en als reversibiliteit wordt aangetoond bij spirometrie middels SABA [NHG Astma kind 2014].

Differentiaal diagnose

Veel aandoeningen kunnen net als astma kortademigheid geven. Bijvoorbeeld angststoornis, hartfalen, disfunctionele ademhaling, COPD, pneumonie, longembolieën en obesitas. Bij kinderen zijn het vooral de volgende aandoeningen die ook voor benauwdheid kunnen zorgen: bronchiolitis, disfunctionele ademhaling (hyperventilatie), afwijkingen van de luchtpijp, voedselallergie, aangeboren afwijkingen van de hart- of grote vaten of het inslikken van een lichaamsvreemd voorwerp in de luchtwegen [GINA 2021, NHG astma 2020, NHG astma kind 2014].

Conclusies:

- De diagnose astma wordt bij voorkeur bij het eerste consult met zekerheid gesteld om over- en onderbehandeling te voorkomen. In de praktijk is dit doorgaans niet mogelijk en wordt de diagnose pas na enkele consulten gesteld.
- In de praktijk start de medicamenteuze behandeling dan ook vaak op basis van een vermoeden van astma.
- Communicatie van de diagnose astma, of werkdiagnose vermoeden van astma, van de arts naar de apotheker en andere betrokken zorgverleners is belangrijk voor de continuïteit van zorg.
- De diagnose astma kan pas vanaf een leeftijd van 6 jaar met spirometrie worden bevestigd. Voor die tijd kan astma voorkomen, maar veel vaker episodisch viraal piepen.
- Reversibiliteit is ondersteunend voor de diagnose astma, maar afwezigheid van reversibiliteit sluit de diagnose astma niet uit.

3. COMORBIDITEIT BIJ ASTMA

Astma kan gepaard gaan met comorbiditeit. Vooral bij patiënten met moeilijk behandelbaar of ernstig astma [26] komen de volgende aandoeningen als comorbiditeit vaak voor [NHG astma 2020, GINA 2021, MDR astma 2014]:

- Obesitas met of zonder obstructief slaapapneu syndroom;
- Obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS);
- Allergische rinitis (zie hiervoor noot allergische rinitis);
- Gastro-oesofageale refluxziekte;
- Angststoornissen en depressie;
- Chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen.

De aanwezige comorbiditeit kan bijdragen aan een verzwaring van de symptoomlast. Het kan de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden en meer risico op geneesmiddelinteracties geven [GINA 2021] [Boulet 2009] [Weersink 2013]. Behandeling van de comorbiditeit kan progressie van de astmaklachten voorkomen.

Obesitas

Mensen met een verhoogde BMI (≥ 30 kg/m²) hebben een verhoogd risico om astma te ontwikkelen [Boulet 2013, Mafort 2016]. Bovendien hebben zij meer kans op complicaties en ziekten zoals OSAS (zie verderop), hart- en vaatziekten en metabolische aandoeningen die de astmacontrole bemoeilijken [Mafort 2016]. De mechanismes hierachter zijn de verhoogde bronchiale hyperreactiviteit en de achteruitgang van het respiratoire volume en de luchtstroom bij obese patiënten. De volgende factoren zijn hierbij van invloed:

- Veranderingen in de ademhaling door een verhoogde mechanische belasting door vetafzetting in de borstwand, buik en bovenste luchtwegen;
- Een lage inspanningstolerantie;
- Aanleg voor gastro-oesofageale reflux en een chronische systemische ontsteking door ontstekingsmediatoren die vrijkomen uit vetcellen [Ulrik 2016, Cortés-Téllés 2015, Brazzale 2015, Mafort 2016, Guerra 2004, Lu 2015].

Inhalatiecorticosteroiden zijn minder effectief bij obese patiënten [GINA 2021, Sutherland 2008]. Astma gerelateerd obesitas kan worden beschouwd als een apart fenotype, waarbij de inflammatie in de luchtwegen afwijkt van de eosinofiele ontsteking die normaliter wordt gezien bij astma [5]. Dit kan de ongevoeligheid voor corticosteroiden bij obese astmapatiënten verklaren. Slechte astmacontrole bij obese astmapatiënten kan aanleiding geven tot het voorschrijven van hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en onderhoudsbehandelingen met orale corticosteroiden. Dit kan weer leiden tot gewichtstoename en verdere verslechtering van de astmacontrole [MDR astma 2014, Ulrik 2016]. Onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden vindt in de tweede lijn plaats en is alleen bij persisterende eosinofiele inflammatie geïndiceerd. Meerdere onderzoeken tonen aan dat gewichtsverlies de astmacontrole, longfunctie en gezondheidstoestand verbetert en tevens het geneesmiddelengebruik vermindert [21][Adeniyi 2012, Moreira 2013, Scott 2013].

Obstructief slaapapneusyndroom

Het obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) is een ademhalingsstoornis die zich tijdens de slaap voordoet [Devouassoux 2007, Bonekat 2003, Teodorescu 2010]. Het wordt gekenmerkt door meer dan 5 keer per uur optredende ademstops van tien seconden of langer, gepaard gaande met overmatige slaperigheid en vermoeidheid overdag, verminderde concentratie en een stokkende

ademhaling tijdens de slaap [NHG Slaap 2014]. Apneu komt vaker voor bij patiënten met astma dan bij patiënten zonder astma (3% versus 1% respectievelijk; OR 3,7) [Janson 1996]. Slaperigheid overdag bij astmapatiënten is waarschijnlijk eerder gerelateerd aan OSAS dan aan astma [Teodorescu 2010]. De prevalentie van OSAS neemt met de leeftijd toe met de piekincidentie op ongeveer 55-jarige leeftijd. OSAS komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (verhouding 2:1) [Mafort 2016, Pinto 2016]. De prevalentie van OSAS in Nederland ligt waarschijnlijk tussen 0,45 - 4% [NHG Slaap 2014].

Allergische rinitis, neuspoliepen en met name obesitas kunnen de klachten van OSAS verergeren [ten Brinke 2005, Teodorescu 2010, Yigla 2003, Duarte 2015, Mafort 2016].

Behandeling van OSAS is belangrijk voor het verbeteren en behoud van (goede) astmacontrole. Bij een meerderheid van de patiënten start men met algemene maatregelen: gewichtsvermindering, afzien van alcoholconsumptie in de avond, het vermijden van het gebruik van sedativa en stoppen met roken [Remmelink 2010]. Hulpmiddelen voor het veranderen van de slaaphouding worden niet aanbevolen evenals een medicamenteuze behandeling van OSAS [NVALT 2009]. De effectiviteit van hulpmiddelen voor het veranderen van de slaaphouding is op lange termijn twijfelachtig [Sampol 1998, Jokic 1999]. Een medicamenteuze behandeling van OSAS is niet effectief [Smith 2006]. Voor het verbeteren van de luchtpassage bij OSAS-patiënten bestaan er diverse behandelmogelijkheden, zoals een operatieve ingreep (bariatrische chirurgie of operatie in keel-, neus- en oorgebied) of een behandeling met 'Continuous positive airway pressure' (CPAP) [Remmelink 2010]. Bij CPAP wordt door middel van een neusmasker lucht in de bovenste luchtwegen geblazen. Zo ontstaat positieve druk die voorkomt dat de bovenste luchtwegen in elkaar klappen [Remmelink 2010]. De CPAP-behandeling wordt vooral bij een ernstige vorm van OSAS toegepast. De effectiviteit van CPAP-behandeling bij patiënten met ernstige OSAS is door veel studies aangetoond [NVALT 2009]. CPAP-therapie verbetert bij astmapatiënten met OSAS de astmacontrole, vermindert astmasymptomen, vermindert het gebruik van luchtwegverwijders en verbetert de PEF-uitslagen [Chan 1988, Bunch 2008, Lafond 2007, Guilleminault 1988, Ciftci 2005, Campana 2013].

Gastro-oesofageale refluxziekte

Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) komt vaak voor bij patiënten met astma en lijkt tevens een mogelijke prikkel te zijn voor astma [GINA 2021, Boulet 2009, Harding 2003]. Refluxziekte wordt vooral bij patiënten met ernstige astma geassocieerd met frequentere longaanvallen (adj. OR 4.9; 95%-BI: 1.4 - 17.8) [ten Brinke 2005]. De geschatte prevalentie van refluxziekte bij patiënten met astma varieert tussen 32% en 90% [Kiljander 2004, Havemann 2007, Chan 2011]. Wat precies het verband is tussen GERD en astma is niet bekend. Hier bestaan diverse theorieën over. Mogelijk worden de refluxklachten veroorzaakt door de drukveranderingen die in de borst- en buikholte tijdens astma-aanvallen optreden. Andersom kan door reflux de keel, slokdarm en luchtwegen beschadigd worden, wat tot luchtwegklachten kan leiden en daarnaast een bronchoconstrictie uit kan lokken [Lu 2012; Mastronarde 2012]. Astmamedicatie zoals bèta-2-sympaticomimetica en theofylline kunnen de onderste slokdarmsfincter relaxeren en zo refluxklachten verergeren en astmaklachten uitlokken bij astmapatiënten met GERD. Hetzelfde geldt voor andere medicatie die de onderste slokdarmsfincter mogelijk negatief beïnvloeden, zoals calciumantagonisten, prostaglandines, anticholinergica, benzodiazepines, alfa-sympathicolitica en vasodilatantia [GINA 2021, KNMP 2021, Alexandre 2012].

GERD kan zowel symptomatisch als asymptomatisch verlopen. Symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte zijn voornamelijk brandend maagzuur en pijn op de borst. Bij ongeveer de helft van de astmapatiënten met reflux zijn deze typische symptomen niet aanwezig. Wel hebben patiënten met asymptomatische reflux (silent GERD) klachten als benauwdheidsklachten, aanhoudende hoest, heesheid en chronische keelpijn [Mastronarde 2009; Mastronarde 2012].

Behandeling van symptomatische GERD met protonpompremmers of H2-antagonisten geeft een kleine, maar significante verbetering van de longfunctie. Een systematische review met meta-analyse laat de effectiviteit van protonpompremmers (PPI's) zien op de astmaklachten bij de behandeling van astma bij volwassen patiënten [Chan 2011].

Het onderzoek vergelijkt patiënten met astma en symptomatische reflux die ten minste 4 weken een behandeling met een PPI ondergingen met patiënten die een placebo kregen. In totaal zijn 11 studies geïncludeerd met een onderzoekspopulatie van 2524 patiënten.

De studie toont een klein maar significant voordeel voor de PPI-groep in de ochtend piekstroom (PEF) van 8,68 l/min (95%-BI: 2,35-15,02). De studie toonde geen significant voordeel voor andere astma-uitkomsten zoals longfunctiematen, astmasymptomen en kwaliteit van leven (0,197 95%-BI: -0,078 - 0,472) [Chan 2011]. De voordelen van de PPI bij astmapatiënten lijken voornamelijk te gelden voor astmapatiënten met symptomatische GERD en nachtelijke respiratoire symptomen [GINA 2021, Kiljander 2006].

Behandeling van asymptomatische GERD geeft daarentegen geen verbetering van de astmacontrole. Zo toonden Mastronarde et al. in een RCT geen vermindering van de astmasymptomen en longaanvallen aan bij gebruik van PPI bij patiënten met asymptomatisch GERD en slechte astmacontrole PPI (2,3 vs. 2,5 gebeurtenissen per persoonsjaar in de placebo respectievelijk esomeprozolgroep, $p = 0.66$; IRR = 1.1; 95%-BI: 0.8 – 1.5) [Mastronade 2009].

Logopedie kan overwogen worden ter vermindering van klachten van chronische hoest en reflux, alsook ter verbetering van het stemgebruik, ademverdeling, ademhaling en stemgeving bij benauwdheidsklachten [NVLf].

Angststoornissen en depressie

Psychische stoornissen (angststoornissen en depressie) komen vaker voor bij patiënten met astma dan bij patiënten zonder astma (OR 2,65 95%-BI: 1,35 – 5,18) [Goodwin 2003]. Deze comorbiditeit wordt ook geassocieerd met een slechtere astmacontrole, verminderde therapietrouw en astmagerelateerde kwaliteit van leven [Lavoie 2005, ten Brinke 2001a, Brown 2000, Mancuso 2008, Goldney 2003, Lavoie 2010, Amelink 2014, Han 2016]. Angststoornissen en depressie zijn ook in verband gebracht met een verhoogd aantal longaanvallen en hierdoor het bezoek aan de spoedeisende hulp [Ahmedani 2013].

Het effect van psychologische interventies op de astmacontrole is nog niet aangetoond. De beschikbare Cochrane- en RCT-studies concluderen dat er nader onderzoek gewenst is naar het effect van psychologische interventies, zowel bij volwassenen als kinderen, om te kunnen onderbouwen dat interventies op dit gebied de astmacontrole verbeteren [Yorke 2006; Parry 2012; Yorke 2005].

Chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen

De meeste patiënten met astma hebben rinitis die allergisch of niet-allergisch van aard kan zijn. Behandeling van de allergische rinitis bij astmapatiënten lijkt zinvol (zie noot [14]).

Niet-allergische rinitis wordt onderverdeeld in chronische rhinosinusitis (CRS) met of zonder neuspoliepen [Tan 2013]. CRS is gedefinieerd als een neusbijholteontsteking die langer dan 12 weken aanhoudt [Fokkens 2012]. CRS is een frequent voorkomende aandoening bij astma en is een risicofactor voor astma longaanvallen (adj. OR 5.5; 95%-BI: 1.4 – 22.3) [ten Brinke 2005]. Prevalentie van CRS zonder neuspoliepen onder astmapatiënten varieert tussen 1-10% en de prevalentie van CRS met neuspoliepen is 4% [GINA 2021]. CRS is geassocieerd met ernstige astma, vooral bij patiënten met neuspoliepen [Hamilos 2011, ARIA 2010]. Voor chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen is nader onderzoek gewenst om te kunnen onderbouwen dat interventies de astmacontrole verbeteren [Orlandi 2016, Poetker 2013, Kirtsreesakul 2011, Vaidyanathan 2011, Lal 2011, Taramarcz 2003].

Conclusies:

- Veel voorkomende aandoeningen als comorbiditeit bij astma zijn obesitas, OSAS, allergische rinitis, gastro-oesofageale refluxziekte, chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen, angststoornissen en depressie.
- Behandeling van de comorbiditeit kan de astmacontrole verbeteren.
- ICS zijn minder effectief bij astmapatiënten met obesitas.
- Het voorschrijven van hoog gedoseerde ICS en onderhoudsbehandelingen met OCS kan leiden tot gewichtstoename en verdere verslechtering van de astmacontrole.
- Gastro-oesofageale refluxziekte komt vaker voor (32% - 90%) bij patiënten met astma.
- Medicatie die de tonus van de onderste slokdarmsfincter relaxeren, kunnen refluxklachten verergeren en astmaklachten uitlokken bij astmapatiënten met GERD.

4. ALLERGISCHE RINITIS EN ASTMA

Er bestaat een relatie tussen astma en allergische rinitis. Een deel (15-40%) van de patiënten met allergische rinitis heeft astma en (80-90%) van de patiënten met astma heeft een allergische rinitis.

Bij beide aandoeningen spelen dezelfde pathofysiologische mechanismen een rol. Prikkeling van de bovenste luchtwegen kan leiden tot een reactie in de onderste luchtwegen, wat kan resulteren in een episode van astma. On(der)behandelde allergische rinitis speelt een rol in het onder controle krijgen van astmatische klachten. Er zijn aanwijzingen dat astmaklachten kunnen verminderen door het (optimaal) behandelen van de allergische rinitis. Echter, onderzoeken laten verschillende resultaten zien en er is meer onderzoek nodig om te kunnen vaststellen of een behandeling van allergische rinitis daadwerkelijk de astmaklachten vermindert [ARIA 2010,

Bousquet 2001, Corren 2004, Tamarcaz 2003, Greisner 1998, Guerra 2002, Leynaert 2000, LAN 2012, NHG AR 2018, NHG astma 2020]. Desondanks lijkt een optimale behandeling van allergische rinitis zinvol [NHG astma 2020].

Behandeling allergische rinitis

Om de symptomen van allergische rinitis onder controle te krijgen hebben de meeste patiënten medicatie nodig, in aanvulling op het zoveel mogelijk vermijden van blootstelling aan allergenen. De CARAT is een gevalideerde vragenlijst die wordt gebruikt voor het bepalen van de mate van controle van symptomen van zowel astma als allergische rinitis (zie noot [14]).

Bij volwassenen en kinderen met persisterende of matig ernstige rinitis is behandeling met een intranasaal corticosteroïd de meest effectieve therapie, vooral bij klachten met een verstopte neus (zie noot [9]). Bij intermitterende klachten van allergische rinitis zijn intranasale of orale antihistaminica effectieve en snel werkzame middelen (zie ook noot antihistaminica). Bij onvoldoende effect kunnen de genoemde geneesmiddelgroepen gecombineerd worden (intranasaal corticosteroïd + antihistaminicum) of bij bijwerkingen vervangen worden door een middel uit de andere groep [ARIA 2010, Berger 2015, Carr 2012, LaForce 2010, NHG AR 2018]. Montelukast wordt niet aanbevolen voor de behandeling van allergische rinitis [NHG astma 2020].

De indicatie voor cromoglicinezuur bij allergische rinitis is zeer beperkt vanwege mindere effectiviteit ten opzichte van intranasale corticosteroïden en antihistaminica, de hoge toedieningsfrequentie (4-6 dd) en het feit dat het klinische effect pas na enkele weken te verwachten is [ARIA 2010, NHG AR 2018]. Patiënten met persistente allergische rinitis én klachten van een loopneus ('rinorroe') kunnen baat hebben bij intranasale toediening van ipratropiumbromide. Bij andere symptomen van allergische rinitis heeft het gebruik van ipratropiumbromide geen toegevoegde waarde [ARIA 2010].

Conclusies:

- Astma en allergische rinitis komen vaak samen voor.
- Bij astmapatiënten die klachten hebben van allergische rinitis lijkt het zinvol zowel de rinitis als de astma te behandelen.

5. FENOTYPERINGEN BIJ ASTMA

Voor astma bestaan verschillende fenotypes. Deze fenotypes zijn herkenbare verschijningsvormen van astma met verschillen in klinische symptomen, pathofysiologie of leeftijdsgroepen [GINA 2021]. De astmafenotypes kunnen op verschillende manieren ingedeeld worden, bijvoorbeeld op grond van:

- klinische symptomen zoals ernst van de astma, leeftijd bij het begin van astma;
- uitlokkende factoren (bijvoorbeeld allergenen, acetylsalicylzuur);
- het type inflammatie in de luchtwegen [Carr 2018]: type 2 (T2) inflammatie met aanwezigheid van eosinofiele cellen of type 2 inflammatie zonder aanwezigheid van eosinofiele granulocyten in het bloed en/of geïnduceerd sputum (bijvoorbeeld neutrofiële inflammatie).

Vaak is er sprake van een combinatie van fenotype karakteristieken (zoals late onset eosinofiel niet allergisch astma, zie hieronder). De meestvoorkomende zijn:

- Allergisch astma: dit is het meest herkenbare astma fenotype dat vaak in de kindertijd begint. Het is geassocieerd met een familiale voorgeschiedenis van allergische aandoeningen (eczeem, allergische rinitis, voedsel- of geneesmiddelenallergie). Allergisch astma en allergische rinitis hebben een vergelijkbare pathofysiologie en dienen gelijktijdig te worden behandeld (zie noot [4]). Bij allergisch astma is er doorgaans sprake van een eosinofiele ontsteking (type 2 hoog inflammatie) in tegenstelling tot een niet-allergisch astma waar de eosinofiele ontsteking minder op de voorgrond staat en de ontsteking wordt veroorzaakt door een combinatie van neutrofielen, eosinofielen en andere ontstekingsmediatoren.
- Late-onset astma: astmaklachten die pas op volwassen leeftijd ontstaan, waarbij allergie geen rol speelt. Late-onset astma kan onderverdeeld worden in een subtype met een eosinofiele component en een subtype zonder eosinofiele component [Hirano 2018].
 - Eosinofiel (type 2 hoog inflammatie): dit kan optreden na een doorgemaakte luchtweginfectie. Een luchtweg eosinofilie is aanwezig. Dit gaat vaak gepaard met chronische rhinosinusitis, al of niet met neuspoliepen en overgevoeligheid voor salicylaten (NSAIDs of aspirine geïnduceerd astma: N-ERD, AERD). Eosinofilie in het sputum is altijd aantoonbaar.
 - Niet-eosinofiel (type 2 laag inflammatie): een duidelijke trigger kan niet worden herkend en er is geen sprake van luchtweg eosinofilie.

- Arbeidsgerelateerd astma: ongeveer 5-20% van de gevallen van late-onset astma is arbeidsgerelateerd [GINA 2021]. Arbeidsgerelateerd astma wordt onderscheiden in door werk ontstaan astma of door werk verergering van het bestaande (allergische) astma. De prikkel die leidt tot arbeidsgerelateerd astma kan IgE gemedieerd zijn of een toxisch stof zijn met een non-IgE gemedieerde reactie. Voor verdere achtergrondinformatie: <https://nvab-online.nl/richtlijnen/richtlijnen-NVAB/astma-en-COPD>.
- Astma met irreversibele luchtstroombeperking/astma met COPD-component: ACO (zie noot [10]).
- Astma met overgewicht: door obesitas kunnen luchtwegklachten ontstaan. Dit kan bij allergisch astma, maar ook bij niet-allergisch astma. Dan is er meestal geen eosinofiele inflammatie aan te tonen [GINA 2021, NHG ASTMA 2020] (zie noot [3]).

Fenotypes en werkzaamheid ICS

Neutrofiële ontstekingen reageren minder goed op ICS dan eosinofiele ontstekingen [Nakagome 2012, Thomson 2016]. Dit verklaart waarom allergisch astma en late onset eosinofiel astma doorgaans beter reageren op ICS dan andere, non-eosinofiele verschijningsvormen (zoals niet-allergisch astma en late-onset astma zonder eosinofiele component) van astma.

Er is steeds meer bewijs dat fenotypering relevant is voor de behandeling van astma, met name bij ernstig astma [GINA 2021]. De behandeling van ernstig astma wordt steeds meer afgestemd op het fenotype, met name bij de add on therapie zoals anti-IgE, anti-IL5/IL5R of anti-IL4R. Voor ICS wordt steeds meer de nadruk gelegd om dit met name in te zetten bij een allergisch astma en bij eosinofiele luchtweginflammatie.

Conclusies:

- Astma is onder te verdelen in verschillende astmafenotypes.
- Geïndividualiseerde farmacotherapie wordt steeds belangrijker, waarbij fenotypering op basis van inflammatiepatroon de eerste stap is. Het inflammatiepatroon wordt onderscheiden in T2 hoog inflammatie (eosinofiele inflammatie) en T2 laag (geen eosinofiele inflammatie aantoonbaar).
- Het fenotype allergisch astma en late onset eosinofiel astma gaan gepaard met een eosinofiel ontsteking (type 2 hoog inflammatie) van de luchtwegen. Eosinofiele ontstekingen reageren beter op inhalatiecorticosteroïden dan neutrofiële ontstekingen.

6. PATIËNTENPERSPECTIEF

NIVEL-rapporten astma en COPD

In 2017 heeft het NIVEL het rapport 'Leven met een longziekte in Nederland' uitgebracht over patiënten met astma, COPD en andere meer zeldzame longziekten, waarin vanuit het perspectief van de patiënt aandacht besteed wordt aan de zorg- en leefsituatie en zelfmanagement [Baan 2012, Heijmans 2013] (zie ook noot zelfmanagement en individueel zorgplan).

Uit de rapporten blijkt dat bij patiënten met astma de ervaren kwaliteit van leven en het welzijn sterk samenhangt met de mate waarin de astmaklachten onder controle zijn. Vooral patiënten met astma met een (zeer) slechte symptoomcontrole ervaren hun kwaliteit van leven en welzijn als slechter dan de algemene bevolking. Hoewel de ernst van de klachten bepalend is voor de kwaliteit van leven, spelen de individuele ziekteperceptie en het vertrouwen ook een grote rol. Dit draagt bij tot diversiteit in de mate van ziektebeleving onder patiënten met eenzelfde ziekte-ernst.

Therapietrouw en perceptie patiënt

Patiënten met astma in de leeftijdscategorie 15-44 jaar zijn relatief minder therapietrouw dan patiënten in de leeftijdscategorie tussen 45-64 jaar en 65 jaar en ouder. Circa 10 tot 30% van de patiënten met astma wijkt af van hun medicatievoorschriften. Vooral onderhoudsmedicatie wordt niet altijd zoals voorgeschreven gebruikt. Van de patiënten met astma die aangeven altijd, vaak of soms op een bepaalde manier af te wijken van medicatievoorschriften geeft 37% aan hun medicatie alleen te gebruiken als zij dat nodig vinden. 30% zegt hun medicatie alleen te gebruiken bij benauwdheid of kortademigheid, 27% probeert het innemen van medicatie te vermijden en 31% wijzigt zelf de dosering van hun medicijnen. Circa 40% van de patiënten met astma is minder overtuigd van de noodzaak van de medicijnen. Circa 25% van de patiënten met astma geeft aan bang te zijn dat ze afhankelijk zullen worden van hun medicijnen. Patiënten met astma met een slechte symptoomcontrole ervaren een grotere noodzaak voor het nemen van hun medicijnen dan patiënten met goede symptoomcontrole, maar maken zich ook meer zorgen over hun medicijngebruik (38% vs. 13%). Meer dan de helft van de patiënten met een longziekte heeft behoefte aan (extra) ondersteuning bij medicijngebruik.

Kwaliteit van zorg

Patiënten met astma zijn over het algemeen tevreden over de kwaliteit van zorg. In 2016 waardeerden astmapatiënten de door de apotheker verleende zorg met een 7,3.

De helft van de patiënten met astma voelt zich meestal of altijd actief betrokken. 70% van de patiënten met astma neemt beslissingen in de behandeling zelf of samen met een zorgverlener. Ze voelen zich actief betrokken wanneer ze vragen kunnen stellen tijdens consulten, uitslagen van onderzoek met zorgverleners kunnen bespreken, thuis aan hun gezondheid kunnen werken door hun klachten en symptomen in de gaten te houden, en met hun leefstijl bezig te zijn. Patiënten met goede symptoomcontrole en een hoger opleidingsniveau gaan beter om met de behandeling en gevolgen van hun aandoening.

Individueel zorgplan en zelfmanagement

98% van de patiënten met astma voelt zich vooral zelf verantwoordelijk voor de dagelijkse omgang met de ziekte, 11% geeft aan daarnaast hun naasten verantwoordelijk te achten. Patiënten met astma geven aan dat zij beter slagen in het vervullen van een actieve rol in de behandeling en het monitoren van de klachten, dan in het omgaan met de gevolgen van hun aandoening in het dagelijkse leven en het volgen van een gezonde leefstijl.

Slechts 8% van de patiënten met astma heeft in 2016 een individueel zorgplan ter ondersteuning van het zelfmanagement. Hiervan zegt 2% het individueel zorgplan nooit te gebruiken en 38% soms. Redenen hiervoor zijn omdat men regelmatige controles heeft waar ze hun vragen persoonlijk kunnen stellen, ze het niet nodig vinden, of omdat ze niet weten wat ze met het zorgplan moeten doen (zie noot [18]). Een derde van de patiënten met astma ontvangt hulp van naasten bij de dagelijkse omgang met hun ziekte. 29% van de patiënten met astma geeft aan door die hulp beter te kunnen omgaan met hun longziekte. Hulp vanuit het sociaal netwerk als bron van hulp bij zelfmanagement is echter niet voor iedereen beschikbaar. Een kwart van de patiënten met astma weet niet bij wie ze terecht kunnen als ze hulp nodig hebben.

Leefstijl

In 2016 rookte 6% van de patiënten met astma. Hiervan geeft circa de helft aan daadwerkelijk hulp aangeboden te hebben gekregen om te stoppen met roken. Van deze helft vond 36% dat de adviezen niet aansloten bij hun persoonlijke situatie en mogelijkheden. 80% van de patiënten met astma die rookt heeft geen ambities om te stoppen. De meeste patiënten met astma verrichten elke week wel fysieke activiteiten. 19% van de patiënten met astma kreeg bewegadvies. De adviezen lijken vooral te worden gegeven aan patiënten die zelf al gemotiveerd zijn om te bewegen. De meeste patiënten met astma zijn zich bewust van de invloed van de luchtkwaliteit op hun astmaklachten.

Perceptie van astmacontrole door patiënt

Voor de effectiviteit van zorg is het belangrijk dat zorgverleners rekening houden met de individuele verwachtingen, behoeften, zorgen en eventuele knelpunten in het gebruik van de patiënt [Mes 2018] (zie ook noot effectiviteit farmaceutische zorg). Patiënten ervaren hun ziektelast verschillend en elke patiënt heeft een eigen perspectief op de mate van astmacontrole. In een online vragenlijstonderzoek onder 8000 astmapatiënten uit 11 Europese landen rapporteerde meer dan 80% van de ondervraagden dat hun astma goed onder controle was. Bij 45% van deze patiënten bleek echter dat de astma onvoldoende onder controle was. Van de patiënten die een stootkuur met OCS nodig hadden voor de behandeling van een longaanval nam 75% hun astmaklachten niet serieus [Price 2014].

Uit Australisch onderzoek waarin 248 astmapatiënten werden ondervraagd in apotheken bleek ook dat er wat betreft astmacontrole een discrepantie was tussen de perceptie van de patiënt en de astmacontrole, gemeten met de Asthma Control Test (ACT).

Bijna de helft van de ondervraagden had gedeeltelijke of onvoldedige controle en bijna driekwart rapporteerde een goede of volledige controle. De onderzoekers stellen dat de patiënten die hun astma onterecht als voldoende onder controle beschouwen, minder snel een arts zullen raadplegen. Apothekers kunnen een signalerende rol spelen als het gaat om het identificeren van astmapatiënten met gedeeltelijke of onvoldoende controle van de symptomen. De onderzoekers zien ook een rol weggelegd voor de apothekers in het voorschrijven van herhaalmedicatie en het monitoren van de therapietrouw bij astma [Watkins 2016]. In apotheken zou op basis van samenwerkingsafspraken de ACQ of de ACT afgenomen kunnen worden om de astmacontrole te meten (zie noot [14]).

Perceptie van astmacontrole door ouders van kinderen met astma

Het observationeel PACMAN-cohortonderzoek (Pharmacogenetics of Asthma medication in Children: Medication with ANti-inflammatory effects) heeft bij een grote groep astmamedicatiegebruikers (996 kinderen) in de leeftijd van 4-12 jaar gekeken naar de overeenstemming tussen de door ouders en door de huisarts gerapporteerde astmadiagnose en de factoren die daarop van invloed zijn. Daarnaast heeft deze studie onderzocht of kinderen die astmaonderhoudsmedicatie gebruiken meer therapietrouw zijn als huisartsen én ouders een astmadiagnose rapporteerden.

De apothekers hebben in Nederlandse openbare apotheken kinderen geselecteerd die regelmatig astmamedicatie gebruiken (≥ 3 voorschriften in de voorafgaande 2 jaar, waarvan ≥ 1 in de afgelopen 6 maanden). Er werd door ouders en kinderen een vragenlijst over astmadiagnose, klachten, medicatiegebruik en therapietrouw in de apotheek ingevuld. De huisartsen zijn schriftelijk benaderd met de vraag of het kind astma had. Bij 63,5% van de kinderen rapporteerden zowel de huisarts als de ouders een astmadiagnose. Er was meer overeenstemming tussen de ouders en de huisarts in de aan- of afwezigheid van een astmadiagnose als het kind ouder was (OR 1,14; $p = 0,008$), de astmaklachten minder onder controle waren (OR 1,82; $p = 0,02$) en het kind inhalatiecorticosteroiden (OR 2,93; $p = 0,001$) of kortwerkende bèta-2-agonisten (OR 2,04; $p = 0,03$) gebruikte. Er was geen relatie gevonden tussen afkomst en opleidingsniveau van de ouders en de mate van overeenstemming. Therapietrouw aan onderhoudsmedicatie was het hoogst (63,1%) bij de groep kinderen van wie zowel de ouders als de huisartsen hadden aangegeven dat het kind een astmadiagnose had [Pieters 2014]. Volgens Pieters et al. is de andere groep kinderen waarbij geen overeenstemming is (de huisarts geeft aan dat er een diagnose astma is maar de ouders niet) een interessantere groep voor verder onderzoek, omdat deze een aangrijpingspunt vormt voor de verbetering van de astmabehandeling in de huisartsenpraktijk en apotheek. De huisarts heeft namelijk wel een behandelplan en medicatie voorgeschreven of het kind doorverwezen naar een kinder- of longarts, maar de ouders hebben niet begrepen dat er sprake is van een astmadiagnose of zijn het niet eens met de diagnose. In deze groep valt dus ook winst te behalen ten aanzien van het optimaliseren van therapietrouw [Pieters 2014].

Perceptie van astmacontrole door kinderen (tot 12 jaar) met astma

In het PIAMA (Preventie en Incidentie van Astma en Mijt Allergie) onderzoek is een geboortecohort ($n = 3963$, geboren 1996-1997) gevolgd vanaf de geboorte tot en met de leeftijd van 8 jaar en vervolgens vanaf de leeftijd van 11 jaar. Jaarlijks zijn gegevens verzameld over gezondheid, gezinskenmerken, leefstijl en aspecten van het dagelijkse leven. Kinderen met astma beoordelen hun gezondheid als matig, zijn vaker ziek en bezoeken vaker de huisarts dan kinderen zonder astmasymptomen. Wel zijn kinderen met astmasymptomen psychisch even gezond en even tevreden over hun vriendschappen, uiterlijk, prestaties op school en bij gym en vrijetijdsbesteding [PIAMA 2011].

Kwaliteitscriteria astmazorg Longfonds

In 2011 heeft het Longfonds samen met astmapatiënten en vanuit hun perspectief de 10 kwaliteitscriteria voor astmazorg voor volwassenen ontwikkeld betreffende:

1. de diagnose (alert zijn op niet-klassieke klachten);
2. de behandeling (de ervaren klachten ook meenemen);
3. het samen opstellen van een individueel integraal zorgplan;
4. het betrekken van het thuisfront;
5. het structureel toetsen van kwaliteit van leven tijdens de behandeling;
6. de mogelijkheid van coachende begeleiding (met aandacht voor het dynamische aspect van astma);
7. voldoende kennis van zorgverleners;
8. goede houding van zorgverleners;
9. structureel informatie afgestemd op de mogelijkheden en behoefte van de patiënt;
10. de mogelijkheid van lotgenotencontact en begeleiding naar passend bewegen

In 2013 zijn de kwaliteitscriteria voor goede zorg voor kinderen met astma ontwikkeld.

Deze 10 kwaliteitscriteria zijn:

1. het goed informeren over de onduidelijkheid bij diagnose van astma bij jonge kinderen;
2. het leren herkennen en benoemen van tekenen van benauwdheid;
3. in kaart brengen van de perceptie van ouders over medicijnen;
4. de ontwikkeling van het kind centraal stellen in de behandeling;
5. meenemen van de impact van astma op het hele gezin;

6. geven van leeftijdsadequate coaching en begeleiding aan het kind;
7. opstellen van een stappenplan;
8. betrekken van de brede omgeving van het kind bij de behandeling;
9. aandacht voor bewegen;
10. lotgenotencontact.

Naast de kwaliteitscriteria voor astmazorg heeft het Longfonds ook 10 algemene uitgangspunten voor goede zorg aan longpatiënten ontwikkeld:

1. goede samenwerking tussen zorgverleners;
2. up-to-date dossier altijd beschikbaar voor patiënt en betrokken zorgverleners;
3. snelle en juiste diagnose onder andere door meer kennis en deskundigheid;
4. gelijkwaardige relatie tussen zorgverlener en patiënt;
5. één aanspreekpunt (goede communicatie tussen zorgverleners en patiënt);
6. uitgebreide informatie voor de patiënt in eerste consult én schriftelijk voor thuis;
7. zorg afstemmen op patiënt als geheel (comorbiditeit en polyfarmacie);
8. zorg op maat (iedere longpatiënt is anders);
9. gezamenlijk opstellen behandelplan (medisch en niet-medisch gericht op persoonlijke doelen van de patiënt);
10. goede begeleiding in nazorg (afgestemd op de patiënt).

Tot slot heeft het Longfonds in samenwerking met andere patiëntenverenigingen (Diabetesvereniging Nederland, Reuma Patiëntenbond, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Vereniging Spierziekten Nederland, Zorgbelang Nederland, Patiëntenfederatie Nederland (voorheen Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie, NPCF) een set generieke kwaliteitscriteria vanuit het patiëntenperspectief voor mensen met chronische aandoeningen ontwikkeld. Deze kwaliteitscriteria zijn onderverdeeld per thema: regie over de zorg, effectieve zorg, toegankelijke zorg, continuïteit van zorg, informatie-voorlichting-educatie, emotionele ondersteuning-empathie-respect, patiëntgerichte omgeving en veilige zorg.

Conclusies:

- Astmapatiënten waarbij de klachten niet goed onder controle zijn, ervaren hun algemene gezondheid slechter dan de algemene bevolking.
- De patiënt heeft doorgaans een minder ernstige perceptie van de astmaklachten dan wanneer deze gemeten worden met een gestandaardiseerde vragenlijst.
- Therapietrouw aan onderhoudsmedicatie is het hoogst bij kinderen van wie zowel de ouders als de huisartsen aangeven dat het kind een astmadiagnose heeft.
- Bij de monitoring van astmacontrole kan de apotheker een signalerende rol spelen door het gebruik van 'zo nodig' medicatie (SABA of ICS/formoterol-combinatieinhalator), het gebruik van ICS (therapietrouw ICS), de inhalatietechniek en de mate van astmacontrole te monitoren.
- De kwaliteitscriteriasets van het Longfonds bieden vanuit het perspectief van patiënten handvatten voor het verlenen van goede astmazorg.

7. LONGAANVAL (VOLWASSENEN)

Een longaanval (exacerbatie, astma-aanval) is een periode met progressieve dyspneu, al dan niet met hoesten of slijm opgeven. De huisarts maakt onderscheid tussen een ernstige en een niet-ernstige longaanval. Bij een ernstige longaanval is één of meer van onderstaande criteria aanwezig [NHG astma 2020, NHG SPOED]:

- (Een toename van de) dyspneu in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen;
- Hoge ademarbeid; dit uit zich in een hoge ademfrequentie of gebruik van hulpademhalingspijpen;
- Hartslag > 100/min;
- Zuurstofsaturatie < 94%.

Als al deze criteria afwezig zijn of bij een vlotte verbetering na salbutamol-inhalatie heeft de patiënt een minder ernstige longaanval [NHG astma 2020].

Behandeling longaanval

Het is van belang dat patiënten weten welke signalen wijzen op een (dreigende) longaanval en dat patiënten weten wanneer ze contact op moeten nemen met de huisartsenpraktijk. Sommige patiënten zijn in staat zelf de medicatie aan te passen bij een dreigende longaanval (zie noot [18]) [NHG Astma 2020].

Niet-ernstige longaanval

Een niet-ernstige longaanval bij volwassenen kan worden behandeld met een verhoging van de 'SABA', zo nodig tot de maximale dosis. Ook kan overwogen worden de dosering van de ICS (of ICS/formoterol combinatie-inhalator) te verhogen tot de maximale dagdosering gedurende 5 tot maximaal 14 dagen. Tevens kan een kuur met prednisolon 40 mg (5-14 dagen) worden overwogen. [KNMP 2021, NHG Astma 2020].

Ernstige longaanval

De behandeling van een ernstige longaanval bestaat uit salbutamol dosisaerosol (volwassenen: 100 mcg per keer in voorzetkamer; 5 keer inademen, procedure zo nodig na 15 minuten herhalen, 4-10 keer). Bij onvoldoende verbetering is dit bij volwassenen te combineren met ipratropium dosisaerosol (volwassenen: 2-4 pufjes van 20 mcg per keer in de voorzetkamer verstuiven, 5 keer inademen). Indien een vernevelaar wordt gebruikt, dan kunnen de salbutamol en ipratropiumbromide gelijktijdig toegediend worden. Bij verbetering wordt aanvullend een predniso(lo)n (1 dd 40 mg) gestart gedurende 5 dagen tot maximaal 14 dagen afhankelijk van controle. Daarnaast kan de dosering van de luchtwegverwijders gedurende 24 uur verhoogd worden en indien nodig de toedieningsvorm aangepast worden. Gelet wordt op de juiste inhalatietechniek. Gebruik van een dosisaerosol met een voorzetkamer in plaats van een poederinhalatie kan tevens overwogen worden [NHG Astma 2020, KNMP 2021].

Orale corticosteroiden

Orale corticosteroiden worden ingezet bij de behandeling van longaanvallen. Een 7-daagse kuur is net zo effectief als een 14-daagse kuur [GINA 2021, NHG astma 2020]. Afbouwen van prednisolon wordt niet geadviseerd na een 7- of 14-daagse stootkuur; het advies is om direct te stoppen. Vroeg starten met systemische steroïden vermindert het aantal ziekenhuisopnames bij een astma longaanval [Rowe 2001]. Andere mogelijke toedieningsvormen zijn intramusculaire of een intraveneuze toediening van corticosteroiden, echter hebben deze toedieningsvormen niet de voorkeur. Hoge dosering ICS is mogelijk ook een alternatief; verder onderzoek naar effectiviteit is echter nog nodig [NHG Astma 2020, KNMP 2021, GINA 2021]. Orale corticosteroiden hebben de volgende contra-indicaties: overgevoeligheid voor corticosteroiden, ulcus ventriculi, ulcus duodeni, acute infectieuze processen (met name virale infecties en systemische schimmelinfecties), parasitaire infecties en tropische worminfecties [KNMP 2021].

Orale corticosteroiden hebben veel verschillende bijwerkingen. Dit betreft onder andere metabole bijwerkingen, musculoskeletale bijwerkingen, endocriene bijwerkingen, gastro-intestinale bijwerkingen, oculaire bijwerkingen, cardiovasculaire bijwerkingen, cutane bijwerkingen, hematologische bijwerkingen, bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel, overgevoeligheidsreacties, hoger risico op (maskeren) infecties vanwege immunosuppressie en infecties, bijwerkingen ten gevolge van de mineralocorticoïde werking [KNMP 2021]. Er is een systematische review naar de omvang en de last van systemische corticosteroiden bij het gebruik van astma uitgevoerd waarin uiteindelijk 139 studies zijn meegenomen. Hieruit blijkt dat langdurig gebruik en kortdurend herhaald gebruik van orale/systemische corticosteroiden zijn geassocieerd met een vergroot risico op acute en chronische bijwerkingen in vergelijking met geen corticosteroid gebruik. Dit risico op acute en chronische bijwerkingen neemt toe met de cumulatieve orale corticosteroid dosis [Bleecker 2020, NVALT 2020].

Conclusies:

- Een longaanval is een periode van toenemende dyspneu, al dan niet met hoesten of slijm opgeven.
- Een longaanval is onder te verdelen in een ernstige en niet-ernstige longaanval.
- Het is belangrijk dat patiënten op de hoogte zijn van de signalen van een dreigende longaanval en hoe te handelen.
- Een 7-daagse kuur met orale corticosteroiden is net zo effectief als een 14-daagse kuur. Afbouwen van de dosering na de kuur wordt niet geadviseerd, er kan direct gestopt worden.
- Het risico op acute en chronische bijwerkingen neemt toe met de cumulatieve orale corticosteroid dosis.

8. ANTIHISTAMINICA

Histamine komt bij type I-allergische reacties vrij uit mestcellen. Histamine grijpt onder andere aan op de gladde spieren in de

bronchiën en de bloedvaten. Antihistaminica antagoniseren de H1-receptoren in onder andere de longen. Dit resulteert in geringe bronchodilatatie en geringe vasoconstrictie. Door vasoconstrictie wordt de vochtuitscheiding in de longen verminderd. De verlichting van de symptomen zal niet volledig zijn, omdat ook leukotriënen en andere mediators een rol spelen in het allergische ontstekingsproces [KNMP 2021].

Clemastine is geregistreerd als adjuvans bij allergisch astma. Het behoort tot de eerste generatie antihistaminica. Vanwege het geringe therapeutische effect en de bij jonge kinderen soms ernstige bijwerkingen, hebben antihistaminica tegenwoordig geen plaats meer in de behandeling van astma [GINA 2021, KNMP 2021, NHG astma Kind 2014, NHG astma 2020]. Tweede-generatie-antihistaminica, waaronder (levo)cetirizine en (des)loratadine zijn niet geregistreerd voor astma, maar wel geregistreerd voor allergische rinitis. Ook ketotifen is geregistreerd voor allergische rinitis. Het behoort net als clemastine tot de eerste generatie antihistaminica, welke meer bijwerkingen geven dan de tweede generatie antihistaminica.

Contra-indicaties

Clemastine: Overgevoeligheid en acute porfyrie. Gebruik bij kinderen <1 jaar wordt ontraden vanwege de sedatieve bijwerkingen. Tevens is voorzichtigheid geboden bij ouderen en moet toepassing bij verwarde ouderen worden vermeden.

Ketotifen: overgevoeligheid. Bij oraal gebruik tevens epilepsie, aangezien ketotifen de convulsiedrempel kan verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige leverfunctiestoornis, waaronder levercirrose. Vanwege de anticholinerge werking is voorzichtigheid geboden bij ouderen (cognitieve stoornissen, mictieklachten, cardiovasculaire aandoeningen) [KNMP 2021].

Tweede generatie antihistaminica: overgevoeligheid voor antihistaminica. Niet gebruiken bij prematuren en neonaten vanwege een verhoogd risico op toxiciteit. Voorzichtigheid is geboden bij acute infecties en bij gedehydrateerde kinderen [KNMP 2021].

Effectiviteit antihistaminica

Effectiviteit bij astma

Er bestaat een relatie tussen allergische rinitis en astma (verband tussen bovenste en onderste luchtwegen; 'united airways'). Een optimale behandeling van allergische rinitis lijkt zinvol om het risico op het ontstaan of verergeren van astmatische klachten te verkleinen (zie noot [4]) [KNMP 2021].

Effectiviteit bij allergische rinitis

Bij de behandeling van allergische rinitis kunnen tweede-generatie-antihistaminica ofwel intranasaal, ofwel oraal gebruikt worden. Bij 70% tot 95% van de patiënten met een allergische rinitis zijn antihistaminica effectief. Vanwege het snel intredende effect kunnen deze middelen ook 'zo nodig' gebruikt worden, wat een voordeel kan zijn ten opzichte van intranasale corticosteroïden (zie noot [9] en noot [4]) [Hore 2005, Wang 2002, NHG AR 2018].

Tussen de diverse antihistaminica zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit bij allergische rinitis, maar er zijn wel individuele verschillen mogelijk. Indien een gunstige reactie op het ene antihistaminicum uitblijft, kan een ander middel geprobeerd worden [Berger 2006, Day 1998, Day 2004, Horak 2005, Hore 2005, Lee 2007a, NHG AR 2018, Stubner 2004].

Indien er meerdere organen bij de rinitis betrokken zijn (bijvoorbeeld oog- of huidklachten), kan het beste een oraal antihistaminicum overwogen worden. Dit geldt ook als de patiënt een sterke voorkeur heeft voor een tablet ten opzichte van een neusspray. Bij klachten van een verstopte neus lijken intranasale corticosteroïden beter te werken dan antihistaminica (zie noot [9]) [Bavel 1994, ARIA 2010, Hore 2005, Kaszuba 2001, Nielsen 2003, Pullerits 2002, Hore 2005, Yanez 2002, NHG AR 2018].

Veiligheid/bijwerkingen antihistaminica

Antihistaminica van de eerste generatie hebben sterk sederende eigenschappen. Bij ouderen kunnen anticholinerge bijwerkingen optreden (zie alinea Contra-indicaties hierboven). Tevens kan bij zeer jonge kinderen (< 2 jaar) gebruik van deze middelen leiden tot paradoxale agitatie.

Antihistaminica van de tweede generatie hebben in de regel weinig ernstige bijwerkingen. Met name bij lokale antihistaminica beperken de bijwerkingen zich vaak tot lokale overgevoeligheid en een bittere smaak en zijn geen systemische bijwerkingen te verwachten. De bijwerkingen van (orale) antihistaminica van de tweede generatie kunnen onder andere zijn: hoofdpijn, huiduitslag, vermoeidheid, slaperigheid, duizeligheid en een droge mond. Hierbij dient opgemerkt te worden dat rinitis als zodanig ook tot slaperigheid kan leiden. Er bestaan interindividuele verschillen in bijwerkingen (en effectiviteit). Om deze reden kan het zinvol zijn om van middel te wisselen bij hinderlijke bijwerkingen [KNMP 2021, NHG AR 2006].

Conclusies:

- Antihistaminica hebben geen plaats in de behandeling van astma vanwege het geringe therapeutische effect en de bijwerkingen.
- Tweede generatie antihistaminica (oraal, nasaal) zijn geregistreerd voor de behandeling van allergische aandoeningen, zoals allergische rinitis, maar niet voor allergisch astma.
- Bij allergische rinitis in combinatie met allergisch astma kunnen antihistaminica gebruikt worden voor het behandelen van de rinitis, maar niet voor het bestrijden van de symptomen van astma.

9. INTRANASALE CORTICOSTEROÏDEN

Corticosteroïden die nasaal worden toegepast zijn beclomethason, budesonide, fluticason(propionaat en -furoaat) en mometason. Alle nasaal gebruikte corticosteroïden worden toegepast bij allergische rinitis. De remming van de allergische reacties berust waarschijnlijk op de anti-inflammatoire werking van de corticosteroïden. De werking van de meeste nasale corticoïdesprays begint enkele uren na toediening, maar het maximale effect wordt na enkele dagen pas bereikt. Indien de (onbehandelde) symptomen langdurig bestaan, kan het zelfs weken duren voordat het maximale effect behaald wordt [KNMP 2021, Couroux 2009, Patel 2007, Patel 2008]. Er bestaat een relatie tussen allergisch astma en allergische rinitis (zie noot [4]), alsook een relatie tussen allergisch astma en niet-allergisch rinitis: chronische rhinosinusitis met/zonder neuspoliepen (zie noot [3]).

Contra-indicaties

Voorzichtigheid is geboden bij neusseptum ulcus, neustrauma of neuschirurgie vanwege remming van de wondgenezing. Ook is voorzichtigheid geboden bij lokale infecties van de neusmucosa en bij longtuberculose [KNMP 2021].

Effectiviteit bij allergische rinitis

Uit diverse meta-analyses blijkt dat intranasale corticosteroïden effectiever, veiliger en kosteneffectiever zijn dan orale antihistaminica bij de behandeling van allergische rinitis. Met name bij klachten van een verstopte neus blijken intranasale corticosteroïden beter te werken [Yanez 2002, Nielsen 2003, NHG AR 2006]. Antihistaminica geven sneller verlichting van de klachten dan intranasale corticosteroïden [Wang 2002] [NHH AR 2018]. Intranasale corticosteroïden zijn bij de behandeling van allergische rinitis ook effectiever dan cromoglicinezuur of montelukast (zie noot [25]) [Di Lorenzo 2004, Mygind 1993, Nathan 2003, Ratner 2003, Pullerits 2002, NHG AR 2018]. Tussen de verschillende intranasale corticosteroïden onderling is geen overtuigend verschil in effectiviteit [Berger 2003, Waddell 2003, Mandl 1997, NHG AR 2018].

Effectiviteit bij chronische rhinosinusitis met/zonder neuspoliepen (CRS)

Bij patiënten met CRS zonder neuspoliepen is het wenselijk te starten met het spoelen van een isotone zoutoplossing [NVKNO 2010]. Zowel corticosteroïddruppels als corticosteroïdneussprays kunnen ingezet worden voor de behandeling van CRS. Corticosteroïdneusdruppels zijn effectiever dan het gebruik van corticosteroïdneussprays bij CRS met/zonder neuspoliepen [NVKNO 2010]. Behandeling van CRS draagt bij aan een betere controle van astma (veelal allergisch astma of late onset astma).

Effectiviteit bij allergisch astma

Bij patiënten (kinderen en volwassenen) die zowel allergische rinitis als allergisch astma hebben, kunnen intranasale corticosteroïden gebruikt worden voor de behandeling van de rinitis, maar (vooralsnog) niet voor het behandelen van astmasymptomen.

Klachten van inspanningsastma bij kinderen lijken te verbeteren na start van de behandeling van de allergische rinitis [Kersten 2012, Groot 2010]. Meer onderzoek is nodig naar monotherapie met intranasale corticosteroïden bij patiënten met zowel allergisch astma als allergische rinitis (zie noot [4]) [ARIA 2010, NHG astma kinderen 2014, Taramarcz 2003].

Veiligheid (nasale corticosteroïden)

Lokale bijwerkingen zijn irritatie of brandend gevoel in de neus en/of keel, neusslijmvliesatrofie, neusbloedingen, faryngitis, ontsteking van de bovenste luchtwegen, reukstoornissen en zelden neusseptumperforatie en overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, angio-oedeem, anafylaxie en bronchospasmen. Verder is hoofdpijn een veel gemelde systemische bijwerking [KNMP 2021].

Systemische bijwerkingen komen bij intranasale corticosteroïden nauwelijks voor, maar kunnen optreden bij (vooral langdurig) gebruik van hoge doseringen of bij patiënten die extra gevoelig zijn voor corticosteroïden. Met name in combinatie met het gebruik van inhalatiecorticosteroïden (bij astma) kan een versterkend systemisch effect optreden, bijvoorbeeld groeiremming.

Bij kinderen wordt daarom geadviseerd regelmatig de lengte te controleren en een zo laag mogelijke onderhoudsdosering van de corticosteroïdneusspray te geven [KNMP 2021, Kim 2007, Lee 2014a, Murphy 2006, NHG AR 2018].

Conclusies:

- Intranasale corticosteroïden zijn effectieve en veilige middelen bij de behandeling van allergische rinitis.
- Bij kinderen en volwassenen die zowel allergische rinitis als allergisch astma hebben, kunnen intranasale corticosteroïden (monotherapie) ingezet worden voor de behandeling van de rinitis, maar (vooral nog) niet voor het behandelen van astmasymptomen.
- Bij patiënten met CRS zonder neuspoliepen is het wenselijk te starten met het spoelen van een isotone zoutoplossing. Corticosteroïdneusdruppels zijn effectiever dan het gebruik van corticosteroïdneussprays bij CRS met/zonder neuspoliepen.
- Bij kinderen die gelijktijdig intranasale en inhalatiecorticosteroïden gebruiken, dient regelmatig de lengtegroei gecontroleerd te worden.

10. ASTMA COPD OVERLAP (ACO)

Bij sommige volwassen patiënten (> 40 jaar) kan zowel astma als COPD voorkomen. Dit wordt 'Astma COPD Overlap' (ACO) genoemd, voorheen ACOS (astma-COPD-overlapsyndroom) [GINA 2021]. ACO wordt gekenmerkt door de aanhoudende luchtstroombeperking die een aantal eigenschappen van zowel astma als COPD heeft [GINA 2021, NHG astma 2020]. De geschatte wereldwijde prevalentie van ACO onder patiënten met luchtwegklachten varieert tussen 12% en 60% en neemt toe met de leeftijd [Watanabe 2017, Bateman 2015, Kauppi 2011, Lee 2007b, Lee 2014b, ten Brinke 2001b, Ding 2016, van Boven 2016].

Patiënten met ACO hebben frequente longaanvallen, een slechte kwaliteit van leven, een snelle daling van de longfunctie en hebben een hoge mortaliteit in vergelijking met patiënten met alleen astma of alleen COPD [Gibson 2009, Kauppi 2011]. Deze groep consumeert eveneens een groter deel van de middelen in de gezondheidszorg dan de patiënten met alleen COPD of astma [GINA 2021, Andersen 2013]. Meer onderzoek is nodig om de onderliggende fenotypen en mechanismen beter te begrijpen [GINA 2021].

Oorzaken

Oorzaken van de combinatie van astma en COPD zijn gelegen in:

- gemeenschappelijke risicofactoren roken en bronchiale hyperreactiviteit;
- incomplete longgroei en vermindering van de longfunctie;
- (frequente) infecties;
- Eosinofiele ontsteking: zowel bij astma als COPD mogelijk aanwezig.

Behandeling

De internationale richtlijnen voor respectievelijk astma en COPD, de GINA- en GOLD-guidelines, geven aanbevelingen voor het maken van onderscheid tussen astma, COPD en ACO [GINA 2021, GOLD 2021]. Aan de hand van de symptomen en spirometrie worden bepaald of er sprake is van astma, COPD of ACO, en welke behandeling er aan de orde is. Voor patiënten met ACO wordt voor de medicamenteuze behandeling het astmabeleid geadviseerd. Dit betekent over het algemeen een behandeling met ICS eventueel in combinatie met LABA of LAMA.

Meer onderzoek naar het optimale behandelbeleid bij deze groep patiënten is nodig, veelal worden deze patiënten geëxcludeerd in wetenschappelijk onderzoek [NHG astma 2020].

Conclusies

- Astma-COPD-Overlap (ACO) wordt gekenmerkt door een aanhoudende luchtstroombeperking met symptomen van zowel astma als COPD.
- Patiënten met ACO ervaren frequente longaanvallen, een slechte kwaliteit van leven, een snelle daling van de longfunctie en hebben een relatief hoge mortaliteit ten opzichte van patiënten met alleen astma of alleen COPD.
- ACO wordt medicamenteus behandeld volgens de astmarichtlijn. Echter, er is meer onderzoek naar een optimale behandelbeleid voor deze groep patiënten nodig.

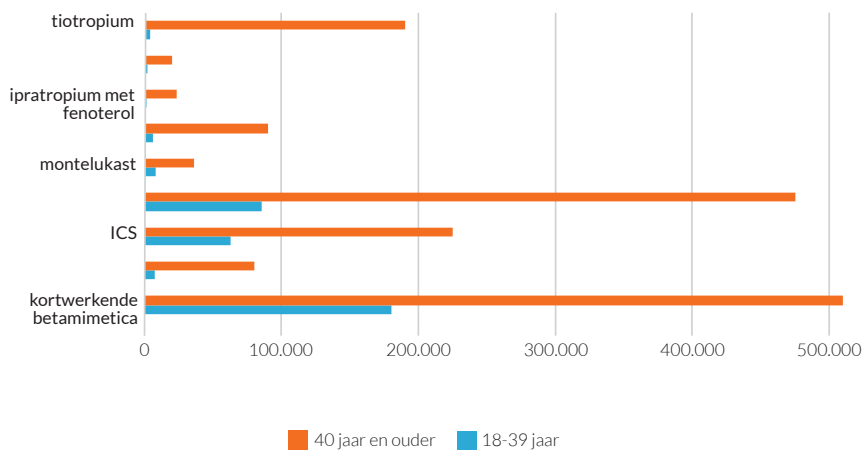
11. KENGETALLEN ASTMA

In Nederland hebben in 2019 ruim 586.200 mensen de aandoening astma [volksgezondheidszorg.info 2019]. Verdeeld over de circa 2000 apotheken (SFK) in Nederland komt dit neer op 293 patiënten per apotheek.

Volwassenen

Onder volwassenen waren er in 2019 690.000 gebruikers van SABA-medicatie, 287.500 gebruikers van ICS-medicatie en 560.000 gebruikers van een combinatie-inhalator met ICS en LABA. Dit zijn niet alleen astmapatiënten, maar betreffen ook gebruikers met andere luchtwegaandoeningen zoals COPD, ACO en virale luchtweginfecties. Vanaf 40 jaar en ouder is er een forse stijging in het aantal gebruikers van de combinatie ICS met LABA (zie afbeelding 5). Dit klopt met het gegeven dat COPD over het algemeen vanaf de leeftijd van 40 jaar ontstaat en dat vanaf 40 jaar er vaker sprake is van een mengvorm van astma en COPD (ACO). LABA is een belangrijke toevoeging aan de onderhoudsmedicatie bij COPD, tezamen met de ICS in geval van ernstige longaanvallen en/of wanneer er sprake is van ACO [noot ACO]. Naar verwachting zal het aantal gebruikers van ICS+LABA in de komende jaren ook stijgen nu het in de herziene richtlijnen een prominenter plekje heeft gekregen in de eerstelijnsbehandeling van astma.

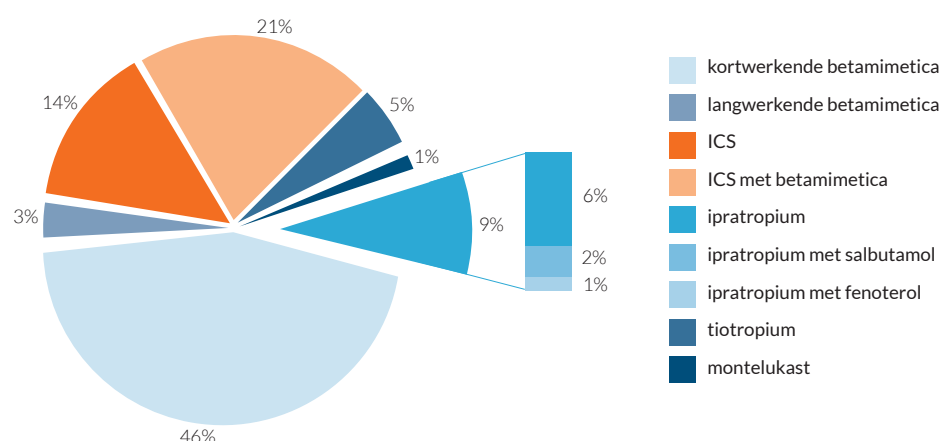
Aantal gebruikers longmedicatie volwassenen 2019



Afbeelding 5: Aantal gebruikers inhalatiemedicatie volwassenen 2019 [SFK search 2019]

Volgens SFK-cijfers hebben apothekers in Nederland in 2019 901.450 eerste terhandstellingen (op basis van het aantal geregistreerde eerste terhandstellingstariefscodes) van inhalatiemedicatie uitgevoerd onder volwassen patiënten (zie afbeelding 6). Uitgaande van 1996 apotheken in 2019 komt dit neer op ongeveer 451 eerste terhandstellingen per apotheek. Van het totaal aan terhandstellingen ging het om 415.000 (46%) terhandstellingen van een SABA, 129.500 (14%) van een ICS en 192.000 (21%) van een combinatiepreparaat van ICS met LABA. Daarnaast waren er 29.600 eerste terhandstellingen van LABA (3%), 45.700 van tiotropiumbromide (5%), 53.200 van ipratropiumbromide (5%), 11.650 eerste terhandstellingen van ipratropiumbromide in combinatie met fenoterol (1%) en 12.800 van ipratropiumbromide in combinatie met salbutamol (2%). Daarnaast waren er 44.000 gebruikers van montelukast en 12.000 eerste terhandstellingen van montelukast (1%).

Eerste ter handstelling longmedicatie volwassenen

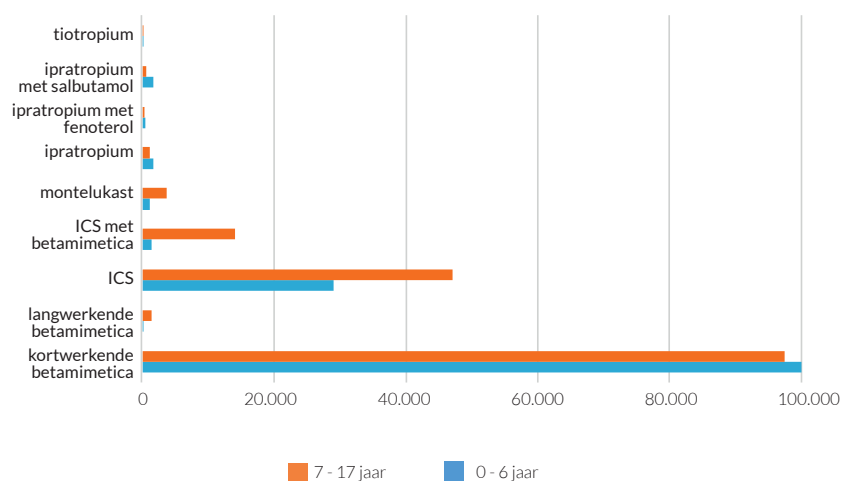


Afbeelding 6: Aantal eerste terhandstellingen inhalatiemedicatie bij volwassenen 2019 [SFk search 2019]

Kinderen

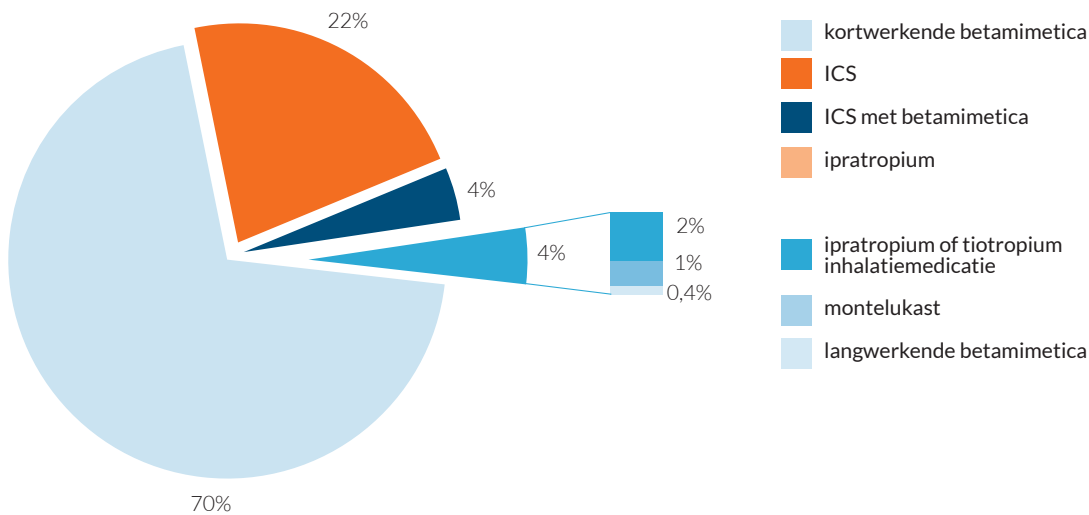
Nederland telde in 2019 197.500 kinderen die SABA gebruikten en 91.300 kinderen die ICS gebruikten, al dan niet in combinatie met een LABA. Uitgaande van 1996 apotheken komt dit neer op 99 en 46 kinderen per apotheek die respectievelijk SABA en ICS (+LABA) gebruiken. Tussen de leeftijdscategorieën 6 jaar en jonger en ouder dan 6 jaar zijn geen grote verschillen in het gebruik van inhalatiemedicatie (zie afbeelding 7). Wel is het aantal gebruikers van LABA in combinatie met ICS groter in de leeftijdscategorie ouder dan 6 jaar. Dit klopt met het gegeven dat LABA niet geregistreerd is voor een leeftijd < 4-6 jaar (afhankelijk van keuze LABA).

Aantal gebruikers longmedicatie kinderen 2019



Afbeelding 7: Aantal gebruikers inhalatiemedicatie kinderen 2019 [SFk search 2019]

Apothekers in Nederland hebben in 2019 199.265 eerste terhandstellingen van inhalatiemedicatie uitgevoerd aan kinderen: 140.000 (70%) terhandstellingen van een SABA en 43.000 (22%) van een ICS en 8.450 van een combinatie van ICS+LABA (4%). Daarnaast waren er eerste terhandstellingen van andere inhalatiemedicatie: 860 van LABA (0,4%), 115 tiotropiumbromide (0,1%), 2.150 van ipratropiumbromide al dan niet als monotherapie (1%), 490 in combinatie met fenoterol (0,2%) of 1.800 in combinatie met salbutamol (0,9%). Verder is te zien dat een combinatiepreparaat van ICS met LABA de voorkeur heeft boven een LABA los naast de ICS (zie afbeelding 8).



Afbeelding 8: Aantal eerste verhandelingen inhalatiemedicatie bij kinderen 2019 [SFK search 2019]

Astmacontrole

Ondanks dat er in de afgelopen decennia veel vooruitgang is geboekt in de behandeling van astma en er een breed scala is aan effectieve farmacotherapie voor de astmabehandeling, blijven de cijfers voor suboptimale astmacontrole hoog. In Nederland is dit bij één vijfde van de patiënten het geval [Nivel 2018] en werd in 2017 6% van dit deel één keer of vaker opgenomen in het ziekenhuis. Patiënten met ogenschijnlijk milde astmaklachten of weinig klachten hebben ook het risico om te worden opgenomen met een ernstige longaanval [Reddel 2017]. In de internationale REALISE-study [Price 2014] in 11 landen (waaronder Nederland) bleek bij 45% van de 8.000 geïncludeerde patiënten de astmacontrole onvoldoende. Daarnaast blijven de astma-gerelateerde sterfgevallen een bron van zorg, met 145 astmadoden in 2020 in Nederland [volksgezondheidszorg.info 2021].

Conclusies:

- In Nederland hadden in 2019 naar schatting 586.200 mensen de aandoening astma.
- Onder de 40 jaar wordt over het algemeen ICS als onderhoudsmedicatie gebruikt naast 'zo nodig' SABA, en vanaf 40 jaar en ouder vooral de combinatie ICS met LABA. De verwachting is dat dit nog meer zal toenemen gezien de wijziging in het astmabeleid in 2019/2020.
- Nederland telde in 2019 ongeveer 197.500 kinderen die SABA gebruikten en 91.300 kinderen die ICS gebruikten.
- Tussen de leeftijdscategorieën 6 jaar en jonger en ouder dan 6 jaar zijn geen grote verschillen in het gebruik van inhalatiemedicatie.

12. INDELING ASTMACONTROLE

Indeling astmacontrole

De GINA hanteert bij de classificatie van astma een indeling in drie niveaus. Afhankelijk van de mate van astmacontrole wordt er onderscheid gemaakt tussen: volledige controle, gedeeltelijke controle en onvoldoende controle, zie tabel A [GINA 2021]. De mate van astmacontrole wordt daarbij gedefinieerd als de mate waarin de symptomen van astma bij een patiënt aanwezig zijn, of zijn verbeterd of verdwenen door behandeling.

Tabel A: De mate van astmacontrole bij volwassenen en kinderen [GINA 2021, LAN 2012]*

	Goede controle (alle onderstaande items aanwezig, dan wel normale ACQ/ACT en normale spirometrie**)	Gedeeltelijke controle (1 of 2* van onderstaande items aanwezig in willekeurige week, dan wel afwijkende ACQ/ACT of afwijkende spirometrie**)	Slechte controle (3 of meer van onderstaande items aanwezig in willekeurige week, dan wel afwijkende ACQ/ACT of afwijkende spirometrie**)
Symptomen overdag	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Beperking activiteiten	Geen	Ja	Ja

Klachten tijdens slapen	Geen	Ja	Ja
Gebruik 'zo nodig' medicatie	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Spirometrie	Normaal	Afwijkend	Afwijkend

NB: Elke longaanval in de voorafgaande 12 maanden wordt gezien als slechte astmacontrole.

*NHG-Standaard kiest voor een tweedeling: goede controle en onvoldoende controle, kolom 3 vervalt en er is sprake van onvoldoende controle wanneer 1 of meer van de items aanwezig zijn in willekeurige week.

**ACQ-/ACT-bepaling en spirometrie bij volwassenen en bij kinderen vanaf 4-6 jaar (zie noot [14] en noot [13]).

De in 2020 herziene NHG-Standaard kiest voor een tweedeling, omdat de werkgroep van mening is dat er geen onderscheid is tussen gedeeltelijke en slechte astmacontrole [NHG astma 2020]. De mate van astmacontrole wordt bepaald met behulp van spirometrie en astmavragenlijsten (zoals ACQ, ACT, c-ACT) [noot spirometrisch onderzoek] [noot astmavragenlijsten].

	Goede controle (alle items aanwezig, dan wel normale ACQ/ACT en normale spirometrie)	Onvoldoende controle (1 of meer van onderstaande items aanwezig in willekeurige week, dan wel afwijkende ACQ/ACT of afwijkende spirometrie)*
Symptomen overdag	≤ 2/week	≥ 3/week
Beperking activiteiten	Nee	Ja
Klachten tijdens slapen	Nee	Ja
Gebruik 'zo nodig' medicatie	≤ 2/week **	≥ 3/week
Spirometrie	Normaal	Afwijkend (FEV1/FVC < 5e percentiel, reversibiliteit aanwezig)

Elke exacerbatie in de voorafgaande 12 maanden wordt gezien als slechte astmacontrole.

* Te operationaliseren met ACQ6 (Asthma Control Questionnaire, 6 items; range 0-6, afwijkend bij score ≥ 0,75) of ACT (Asthma Control Test, 5 items; range 5-25; afwijkend bij score < 20); zie <https://cahag.nhg.org/screeningsinstrumenten> of [noot astma vragenlijsten].

** bij gebruik bij normale inspanning; indien klachten uitsluitend optreden bij intensieve inspanning hanteert de arts een hogere drempelwaarde.

[Tabel afgeleid van NHG-Standaard Astma bij volwassenen en Astma bij kinderen]

Perceptie van astmacontrole door patiënt

Het is van belang dat zorgverleners rekening houden met de door de patiënt ervaren ziektelast die mogelijk niet correleert aan de gemeten mate van astmacontrole. De patiënt heeft doorgaans een minder ernstige perceptie van de astmaklachten, dan wanneer deze gemeten worden met een gestandaardiseerde vragenlijst (zie noot [8]). Door LAN, Longfonds en VND is een astmatest ontwikkeld voor patiënten om bewustzijn over de astmaklachten te vergroten. Deze test kan een hulpmiddel zijn om de perceptie van astmacontrole te verhogen (longfonds.nl/astmatest; nederland-davos.nl/astmatest).

Astmacontrole: onderverdeling in symptoomcontrole en risico op longaanvallen

Monitoring van de controle van astmasymptomen is van belang, aangezien een slechte astmacontrole sterk geassocieerd is met frequentere longaanvallen [Meltzer 2011, Schatz 2012]. Astmacontrole wordt in de GINA guidelines daarom verder onderverdeeld in symptoomcontrole en het schatten van het risico op toekomstige longaanvallen. Beide factoren zouden dus moeten worden meegenomen in het bepalen van de astmacontrole. Op basis van een risicoschatting is het ook mogelijk patiënten te identificeren, waarbij de astmasymptomen nu goed onder controle zijn, maar die toch een verhoogd risico hebben op het krijgen van een longaanval. Het risico op een longaanval is verhoogd bij één of meer van onderstaande risicofactoren:

- ongecontroleerde astmasymptomen;
- gebruik van noodmedicatie (2x per dag, of 2 dagen per 2 weken [Patel 2013a]);
- meer dan 1 longaanval in het afgelopen jaar;
- opname op de IC voor een astma-aanval of intubatie;
- geen ICS in gebruik;

- slechte therapietrouw (ICS);
- incorrecte inhalatietechniek (ICS);
- psychologische of sociaal-economische problemen;
- slechte longfunctie (FEV1 < 60%);
- roken;
- comorbiditeit: obesitas, rhinosinusitis, voedselallergie;
- verhoogde hoeveelheid eosinofielen in bloed of sputum;
- zwangerschap;
- beperking van activiteiten.

Apothekers hebben een rol in het identificeren van patiënten die veelvuldig luchtwegverwijders gebruiken en geen ICS in gebruik hebben. Ook een incorrecte inhalatietechniek en slechte therapietrouw staan in verband met het risico op longaanvallen en kunnen door de apotheker worden gesignaleerd en verbeterd.

Metten van astmacontrole

Astmacontrole kan worden gemeten met astmavragenlijsten, waaronder de gevalideerde Asthma Control Questionnaire (ACQ) en Asthma Control Test (ACT) (zie noot [14]). GINA heeft een kortere vragenlijst ontworpen om een snelle risicoschatting te maken. De GINA-vragenlijst correspondeert met de ACT en ACQ [GINA 2021]. Het NHG heeft de GINA-vragenlijst vertaald naar het Nederlands en aangevuld met de uitkomsten van spirometrisch onderzoek en longaanvallen in het afgelopen jaar, waarbij moet worden opgemerkt dat voor bijstelling van de medicatie, naast de actuele controle (symptomen overdag, beperking activiteiten, nachtelijke symptomen, gebruik noodmedicatie, spirometrie) ook de risicofactoren van een longaanval (zoals therapieontrouw, verkeerde inhalatietechniek, roken) meegenomen moeten worden.

Conclusies:

- Afhankelijk van de controle van de astmaklachten wordt astma ingedeeld in goede controle en onvoldoende controle.
- Bij de beoordeling van de actuele astmacontrole wordt gebruikgemaakt van vragenlijsten en spirometrie.
- Bij het bepalen van de astmacontrole en aanpassing van de medicamenteuze therapie wordt gekeken naar de actuele astmacontrole en worden de risicofactoren van een longaanval meegenomen.

13. SPIROMETRISCH ONDERZOEK

Spirometrie is een medisch onderzoek naar de longfunctie met een spirometer. Spirometrisch onderzoek wordt toegepast bij het stellen van de diagnose astma [noot diagnose] en bij het bepalen van de effectiviteit van de behandeling [NHG Astma 2020]. In Nederland wordt spirometrie meestal gedaan door de huisarts of de praktijkondersteuner in de eerste lijn en de longfunctieanalisten in de tweede en derde lijn. Bij spirometrie worden de volgende parameters gebruikt: de FEV1, de FVC en de FEV1/FVC-ratio en de reversibiliteit. Richtlijnen voor spirometrisch onderzoek in de huisartsenpraktijk staan op de website van CAHAG (<http://cahag.nhg.org>).

FEV1, FVC en reversibiliteit

Het expiratoir één-seconde-volume (Forced Expiratory Volume 1, FEV1) is het volume dat wordt uitgeademd in de eerste seconde van uitademen. De FVC is het volume dat in een keer kan worden uitgeademd na een diepe inademing. De FEV1/FVC-ratio, ook wel FER (Forced Expiratory Ratio) genoemd, is de FEV1 als percentage van de FVC. Dit is een maat voor bronchusobstructie wanneer deze verhouding lager is dan 0.7 (<0.7). De Tiffeneau-Pinelli-index geeft de FEV1 als percentage van de vitale capaciteit (VC), deze index kan echter niet met elke spirometer worden bepaald [Spirxpert]. De waarden voor de FEV1 en FVC zijn afhankelijk van leeftijd, lengte, herkomst en geslacht [Spirxpert] [Quanjer 2012].

Reversibiliteit is de mate waarin de bronchusvernauwing kan worden opgeheven door gebruik van een bronchusverwijder. Een toename in de FEV1 na gebruik van een bronchusverwijder is ondersteunend voor de diagnose astma. Als bronchusverwijder wordt 4 maal 100 µg salbutamol geïnhaleerd. Vooraf en 20 minuten na toediening verricht de huisarts spirometrisch onderzoek [NHG astma 2020]. Er is sprake van een relevante toename indien de FEV1-stijging minimaal 12% is ten opzichte van de uitgangswaarde, en waarbij het volume minimaal 200 ml toeneemt. Echter, minder dan 12% of afwezigheid van reversibiliteit sluit de diagnose astma niet uit [NHG astma 2020, Pellegrino 2005]. Er wordt dan, zeker bij sterke klinische verdenking, een bronchiale hyperreactiviteitstest aangevraagd in de tweede lijn.

Voor een zo goed mogelijke interpretatie van de spirometrische parameters en voor het stellen van de diagnose astma zijn voor de spirometrische parameters nieuwe referentiewaarden bepaald, de zogenaamde Global Lung Initiative (GLI) 2012-waarden. Daartoe zijn in een grote, wereldwijde studie de longfuncties gemeten van 74.000 gezonde, niet-rokende vrijwilligers in de leeftijd van 3-95 jaar [Quanjer 2012]. Het voordeel van toepassing van de nieuwe afkapwaarden, uitgedrukt in z-scores, is dat bij de nieuwe waarden rekening gehouden wordt met de leeftijd, geslacht, lengte en herkomst. Een z-score van $-1,64$ of lager (kleiner of gelijk aan het 5e percentiel in een normaalverdeling), wordt als afwijkend beschouwd [NHG astma 2020, CAHAG].

PEF

De PEF (peak expiratory flow = maximale uitademingssnelheid) is een maat voor bronchusobstructie en kan met zowel een spirometer als met een peakflowmeter worden gemeten. Peakflowmeters zijn goedkoper en kleiner waardoor ze bruikbaar zijn voor het dagelijks meten van de luchtwegobstructie in de thuissituatie. De PEF-waarden verschillen echter per peakflowmeter en de uitkomsten correleren niet met bijvoorbeeld FEV1 waarden. De PEF-uitkomst kan daardoor alleen worden vergeleken met de overige gemeten waarden bij een patiënt. De peakflowmeter kan bovendien een vals-positieve waarde generen bij 'gas trapping'. Vanwege de hoge variabiliteit in de uitslagen wordt de PEF in de eerste en tweede lijn over het algemeen niet meer gebruikt. Spirometrie heeft de voorkeur bij het diagnosticeren en monitoren van astma.

Conclusies:

- Spirometrie wordt toegepast bij het stellen van de diagnose astma en bij het bepalen van de effectiviteit van de behandeling.
- Bij spirometrie worden de volgende parameters gehanteerd: de FEV1, de FVC, de FEV1/FVC-ratio, de PEF en de mate van reversibiliteit. Een reversibiliteit van $> 12\%$ of een positieve bronchiale hyperreactiviteitstest is een bevestiging van de diagnose astma.
- Voor het stellen van de diagnose astma worden voor de interpretatie van de spirometrische parameters de GLI2012-afkapwaarden gebruikt, uitgedrukt in z-waarden. Bij de referentiewaarden wordt gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, lengte en herkomst.
- Een peakflowmeter kan bij volwassenen als ondersteuning dienen bij het diagnosticeren en monitoren van astma. Echter, door de hoge variabiliteit in de uitslagen wordt het in de eerste en tweede lijn over het algemeen niet meer gebruikt.

14. ASTMA VRAGENLIJSTEN

Verschillende vragenlijsten en screeningsinstrumenten worden gebruikt voor het meten van de astmagerelateerde symptomen en de kwaliteit van leven van astmapatiënten. Door niet enkel af te gaan op de longfunctie, maar ook de klachten van de patiënt goed uit te vragen met behulp van een gevalideerde vragenlijst, krijgt de zorgverlener een beter inzicht in de controle van de astmaklachten. Gevalideerde vragenlijsten worden zowel in de eerste- en tweedelijnszorg, als in klinisch onderzoek naar astma gebruikt. De meestgebruikte vragenlijsten zijn de Asthma Control Questionnaire (ACQ) en de (childhood) Asthma Control Test ((c-)ACT). Het NHG spreekt geen voorkeur uit voor een van beide vragenlijsten.

Uit een systematische review van Jia uit 2013 onder 23.500 patiënten blijkt dat beide vragenlijsten bruikbaar zijn voor het bepalen van de mate van astmacontrole. In de vragenlijsten worden de symptomen overdag, de symptomen 's nachts, de beperking in activiteiten en het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders geïnventariseerd. Bij de ACT wordt daarnaast gevraagd naar de door de patiënt ervaren ziektelast. Het is belangrijk om ook door de ouders van het kind een vragenlijst af te nemen, omdat ouders zich beter kunnen herinneren hoe de astmaklachten waren over een langere periode. Kinderen kunnen zich vaak niet meer herinneren dan de laatste paar dagen [CAHAG, GINA 2021, Jia 2013, NHG astma 2020]. De (Standardised) Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ(S)) is ontwikkeld om de kwaliteit van leven te bepalen van astmapatiënten door de functionele problemen van astmapatiënten te meten op fysiek, emotioneel, werk- en sociaal gebied. De AQLQ(S) wordt met name in wetenschappelijk onderzoek toegepast, maar kan ook in de (dokters)praktijk worden gebruikt.

In 2011 is in Nederland de CARAT (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test) beschikbaar. De CARAT is een gevalideerde vragenlijst die wordt gebruikt voor het bepalen van de mate van controle van symptomen van zowel astma als allergische rhinitis [Fonseca 2010, Leeuw 2015, Nogueira-Silva 2009]. Allergisch astma in combinatie met allergische rhinitis is het meestvoorkomende type astma. De controle van klachten van allergische rhinitis heeft impact op de mate van astmacontrole en beide aandoeningen zouden daarom gelijktijdig behandeld moeten worden [ARIA guidelines 2007, GINA 2021]. De CARAT kan daarbij als hulpmiddel dienen.

ACQ

De ACQ bestaat uit 6 vragen, of 7 indien ook de FEV1-score wordt meegenomen. De voorkeur gaat uit naar de ACQ7-vragenlijst, maar de ACQ6 is ook in de apotheek toepasbaar vanwege het ontbreken van de FEV1-score. De vragen gaan over de klachten van de laatste week en meten de controle van de astmaklachten. De vragenlijst is gevalideerd voor patiënten vanaf 6 jaar. Voor kinderen van 6-11 jaar is er een aparte vragenlijst die afgenomen moet worden door een getrainde interviewer. De score in de ACQ6 en ACQ7 loopt van 0-6, waarbij een score van < 0,75 = goede controle; tussen 0,75 en 1,50 = gedeeltelijke astmacontrole; > 1,50 = slechte astmacontrole. Een verandering in de score van > 0,5 punten wordt als klinisch relevant beschouwd [Jia 2013, Juniper 1999 A, NHG astma 2020].

(c-)ACT

De ACT is een gevalideerde vragenlijst en bestaat uit 5 vragen met antwoorden op een vijfpuntsschaal over klachten in de laatste 4 weken. De scores gaan van 5-25, waarbij bij een score van 5-19 afwijkend is, bij een score van 20-25 is de astma onder controle. Het minimaal klinisch relevante verschil van de ACT is 3 punten. De ACT is toegankelijk via Asthma.com of Asthmacontroltest.com. De c-ACT is bedoeld voor kinderen van 4-11 jaar [Jia 2013, Nathan 2004, Schatz 2006, NHG astma 2020].

(P)AQLQ

De AQLQ is een gevalideerde vragenlijst voor volwassenen (17-70 jaar) en bestaat uit 32 vragen over de afgelopen 2 weken aangaande symptomen, beperking in lichamelijke activiteit, emotioneel welbevinden en omgevingsfactoren. De vragen hebben elk een score van 1-7 punten (1 = ernstig beperkt, 7 = geen beperking). De vragen over activiteiten gaan over vijf patiënt-specifieke activiteiten waarin de patiënt het meest wordt beperkt. Deze activiteiten kunnen worden gevolgd in de tijd. De AQLQ-score is het gemiddelde van de score op alle 32 vragen. Een verandering van 0,5 op de 7-puntsschaal wordt als significant beschouwd [Juniper 1994]. De gestandaardiseerde versie van de AQLQ, de AQLQ(S), is ontwikkeld vanuit de praktische overweging dat activiteiten van mensen kunnen variëren van tijd tot tijd. In de AQLQ(S) zijn de vijf patiënt-specifieke activiteiten vervangen door vijf standaard activiteiten. Voor de AQLQ(S) geldt ook dat deze is gevalideerd en dat een verschil van 0,5 als klinisch relevant kan worden beschouwd [Juniper 1999B]. Het invullen van de AQLQ(S) kost 4-5 minuten en wordt tegenwoordig meer gebruikt dan de AQLQ.

Voor kinderen van 7 tot 17 jaar is er een aparte vragenlijst, de Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ). De gevalideerde vragenlijst bestaat uit 32 vragen met een 7-puntsschaal en gaan over het effect van astma op het lichamelijk, emotioneel en sociaal welbevinden in de afgelopen week. Een verandering van > 0,5 op de 7-puntsschaal wordt als klinisch relevant beschouwd. Kinderen vanaf 11 jaar kunnen de vragenlijst zelf invullen. Echter, voor onderzoeksdoeleinden wordt voor de reproduceerbaarheid geadviseerd gebruik te maken van een getrainde interviewer. Validatiestudies van de gestandaardiseerde versie, de PAQLQ(S), laten zien dat kinderen vanaf 7 jaar de vragen begrijpen alsook de antwoordmogelijkheden, en dat ze in staat zijn accuraat de vragen te beantwoorden [QOLTECH].

CARAT

De CARAT is een gevalideerde vragenlijst voor volwassenen met (een vermoeden van) zowel allergische rinitis als allergisch astma en bestaat uit 10 multiplechoicevragen met elk een score van 0-3 punten [Fonseca 2010]. De vragen gaan over klachten aan de bovenste luchtwegen (allergische rinitis) en onderste luchtwegen (astma) in de afgelopen 4 weken. Een totaalscore van meer dan 24 punten betekent dat de allergische luchtwegaandoening als geheel goed onder controle is. Een score van meer dan 8 punten op de vragen 1-4 duidt op het goed onder controle zijn van klachten van de bovenste luchtwegen. Een score van 16 of meer op de vragen 5-10 duidt op het goed onder controle zijn van de klachten van de onderste luchtwegen. Het minimale klinisch relevante verschil is 4 punten op de totaalscore [Leeuw 2015]. De CARAT is bedoeld voor zowel klinisch onderzoek als het gebruik in de praktijk. Er is tevens een CARAT-app beschikbaar met vragen over klachten van astma en allergische rinitis in de laatste week [Flokstra 2018]. Voor kinderen van 6-12 jaar is de gevalideerde CARATkids vragenlijst beschikbaar met 17 vragen met afbeeldingen van symptomen van allergische rinitis en astma, die met ja of nee beantwoord kunnen worden [Boreggo 2014].

Laaggeletterden

Niet alle vragenlijsten zijn geschikt voor laaggeletterden. Pharos geeft handvatten voor de begeleiding van patiënten hierbij: zie link Pharos voor de handvatten. Apothekers kunnen een signalerende rol spelen als het gaat om het identificeren van astmapatiënten met gedeeltelijke of onvoldoende controle van de symptomen. De GINA-guidelines adviseren de astmacontrole te bepalen op elk gegeven moment, waaronder ook bij de uitgifte van medicatie [GINA 2021].

In apotheken zou op basis van samenwerkingsafspraken periodiek de ACQ-, ACT-, of de CARAT-vragenlijst afgenomen kunnen worden om de astmacontrole te meten.

Conclusies:

- De ACQ en de (c-)ACT zijn gevalideerde vragenlijsten die gebruikt kunnen worden voor het meten en volgen van de mate van astmacontrole bij astmapatiënten.
- Beide vragenlijsten zijn toepasbaar in de praktijk en uit de literatuur blijkt geen voorkeur voor een van beide vragenlijsten.
- De ACQ vraagt naar klachten over de laatste week, de ACT bestaat uit vragen over de laatste 4 weken. De ACQ heeft een aparte vragenlijst voor kinderen vanaf 6 jaar, de ACT heeft een vragenlijst voor kinderen vanaf 4 jaar.
- De (P)AQLQ(S) meet de kwaliteit van leven van een astmapatiënt en bestaat uit vragen over beperkingen in het dagelijks leven.
- De CARAT(kids) is een gevalideerde vragenlijst voor volwassenen en kinderen die onderscheid maakt tussen de (controle van) symptomen van zowel astma als allergische rinitis.
- De GINA-guidelines adviseren de astmacontrole te bepalen op elk gegeven moment, waaronder ook bij de uitgifte van medicatie [GINA 2021]. In apotheken zou op basis van samenwerkingsafspraken, de ACQ of de ACT afgenomen kunnen worden om de astmacontrole te meten.

15. EFFECTIVITEIT FARMACEUTISCHE ZORG BIJ ASTMA

Voor de noot effectiviteit farmaceutische zorg is in de literatuur (MEDLINE via PubMed) gezocht. Als basis voor de zoekstrategie is het Population Intervention Comparison Outcome (PICO) model genomen. Als doelgroep (Population) is gekozen voor alle astmapatiënten, zowel kinderen als volwassenen. Als interventie (Intervention) is gezocht naar farmaceutische zorgverlening door openbaar apothekers voor astmapatiënten in de volle breedte. De gevonden zorghandelingen varieerden van patiëntengesprekken, het monitoren van goed gebruik inhalatiemedicatie, het signaleren suboptimale farmacotherapie, tot aan therapietrouwondersteuning en monitoring met behulp van eHealth-toepassingen. Voor de effectiviteit is gezocht naar verschillende zorggerelateerde uitkomstmaten: therapietrouw, juist gebruik van (inhalatie)medicatie, juiste inhalatietechniek, kwaliteit van leven, aantal longaanvallen of longmedicatie ten behoeve van longaanvallen, en de mate van astmacontrole.

Er is zowel gezocht naar literatuur met betrekking tot de Nederlandse praktijk alsook gezocht in de internationale literatuur. De werkgroep constateert dat er relatief weinig literatuur te vinden is over de effectiviteit van farmaceutische zorg bij astma. Studies zijn over het algemeen klein van opzet alsook heterogeen. Wel geeft het inzicht in de verschillende soorten zorghandelingen (interventies), evenals in de mogelijke effectiviteit. Meer studies zijn nodig om dit beter te kunnen onderbouwen.

Internationaal

Er zijn wereldwijd diverse onderzoeken gepubliceerd over het effect van farmaceutische astmazorg op zorggerelateerde uitkomsten bij astmapatiënten. Een aantal studies wijst op een positief effect van interventies door apothekers op het verbeteren van astmacontrole, inhalatietechniek [zie noot 16], kennis bij patiënt over geneesmiddelen en vermindering van overgebruik van kortwerkende luchtwegverwijders en verbetering van therapietrouw [Armour 2013, Basheti 2007, Bereznicki 2013, van Boven 2013, Elliot 2014, Giraud 2011, Mehuys 2008, Stuurman-Bieze 2005, Weinberger 2002]. Verbetering van therapietrouw draagt mogelijk bij aan vermindering van het aantal ernstige longaanvallen [Engelkes 2015]. Goede samenwerking met de huisarts en andere ketenpartners draagt ook positief bij aan de effectiviteit van de totale astmazorg waar de farmaceutische zorg een onderdeel van is [Gums 2015, Fletcher 2020].

Effectiviteit op astma gerelateerde uitkomsten

Mes 2018

Aan de hand van een systematisch onderzoek en een meta-analyse onderzochten Mes et al. wat het effect is van therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers op de therapietrouw van volwassen astmapatiënten [Mes 2018]. Elf studies zijn hiervoor geïncludeerd. De meta-analyse op basis van een random effect model laat een statistisch lage heterogeniteit zien ($\chi^2 = 9.84$, $df = 8$, $p = 0.28$, $I^2 = 16.42\%$). Dit impliceert dat de uitkomsten van de verschillende studies veel overeenkomen.

De onderzoekers concludeerden dat er aanwijzingen zijn dat astmaspecifieke therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers effectief is (medium effect size, $d=0.4$). Ook vonden ze aanwijzingen dat de effectiviteit afhankelijk is van de setting (i.e. land en organisatie zorgstelsel). Andere factoren die mogelijk positief bijdragen aan de effectiviteit zijn: voldoende apothekers per 100.000 mensen, adequate training en vergoeding voor openbaar apothekers, voldoende aandeel van apothekers in het gezondheidsbeleid. Zo is de therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers voor astmapatiënten effectief gebleken op de therapietrouw van astmapatiënten in Australië, België en Spanje. Dit in tegenstelling tot Canada, Malta en de Verenigde Staten waar de therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers niet effectief bleek te zijn. De auteurs vermoeden dat deze resultaten mogelijk te verklaren waren door verschillende factoren: in Canada vanwege het lage aantal openbare apothekers per 100.000 mensen en de geografische dispersie van apotheken in het land. In Malta wordt astma alleen in de tweede lijn behandeld en in de Verenigde Staten is er beperkte ruimte binnen het zorgstelsel voor openbaar apothekers om therapietrouwinterventies uit te kunnen voeren. Wat opvalt is dat de studies die geen effect aan toonden, kleine studies zijn. Mogelijk dat de beperkte studiegrootte ook een verklaring zou kunnen zijn voor de resultaten. Verder vonden de onderzoekers dat ook de inhoud van de therapietrouw-ondersteuning bepalend is voor de effectiviteit. Het is belangrijk dat de therapietrouw-ondersteuning gericht is op de individuele behoefte van de patiënt, rekening houdt met de perceptie van de individuele patiënt op de aandoening astma en zijn farmacotherapeutische behandeling en rekening houdt met eventuele knelpunten ten aanzien van het gebruik zoals inhalatietechniek, kennis, vergeten van dosering. Beperking van dit onderzoek is het kleine aantal geïncludeerde studies en het risico op publicatiebias. Daar komt bij dat de meeste studies in landen met westerse culturen zijn uitgevoerd [Mes 2018].

Diverse reviews over de effecten van farmaceutische patiëntenzorg bij astma hebben als conclusie dat de geïncludeerde studies veelal klein van opzet zijn en dat de meetmethode van de verbetering van de astmaklachten vaak verschilt. Hierdoor zijn de verschillende interventies moeilijk met elkaar te vergelijken en is het niet mogelijk om eenduidig vast te stellen, welke interventies van apothekers op het gebied van farmaceutische patiëntenzorg het meest effectief zijn in het verbeteren van de astmacontrole [Benavides 2009, Garcia-Cardenas 2016, Senna 2017, Klijn 2017].

Garcia-Cardenas et al. voerden een systematische review uit naar zorghandelingen ofwel apotheekinterventies op klinische astma-uitkomsten. Er werden 21 studies geïncludeerd, zowel RCT's (7) als observationele onderzoeken. De conclusie was dat apotheekinterventies een significant positief effect hebben op astmacontrole, ACQ-scores, de ernst en de klachten van astma (gebaseerd op de geïncludeerde RCT's, goede kwaliteit van bewijs). De uitkomsten op ACT-scores en longfunctie waren niet consistent. Door de veelzijdigheid van klinische uitkomsten en genomen maatregelen kon er geen meta-analyse worden uitgevoerd. De onderzoekers bevelen voor een vervolgonderzoek aan, gebruik te maken van de klinische uitkomsten, zoals gerapporteerd in de GINA-guidelines [Garcia-Cardenas 2016]. GINA adviseert bij klinisch onderzoek zowel symptoomcontrole als ook het risico op longaanvallen, luchtwegobstructie en geneesmiddelbijwerkingen te rapporteren [GINA 2021].

Senna et al hebben in 2017 een vergelijkbare literatuursearch uitgevoerd naar de rol van de apotheek in de begeleiding van patiënten met astma. Er werden 14 studies geïncludeerd. Net als Garcia-Cardenas was de conclusie dat begeleiding door apothekers kan bijdragen aan verbetering van de kwaliteit van leven (gemeten met de AQLQ), betere astmacontrole, betere inhalatietechniek en een reductie van longaanvallen (ook gebaseerd op observationele studies, gemiddelde kwaliteit van bewijs). Ook hier noemden de onderzoekers dat vanwege de veelzijdigheid van de uitkomsten als ook de verschillen in opzet, de studies lastig te vergelijken zijn. Hierdoor was het niet goed mogelijk om de destilleren welke van de apotheekinterventies het meest effectief zijn [Senna 2017].

In twee van de geïncludeerde studies van Senna et al en Garcia-Cardenas et al. bestond de geleverde apotheekzorg uit intensief patiëntencontact met 3-4 apotheekbezoeken in 6 maanden [Armour 2013, Basheti 2007]. De apothekers controleerden bij elk apotheekbezoek de FEV1 en de inhalatietechniek. Patiënten met slechte astmacontrole en patiënten waarvan de astmacontrole niet bekend was, werden geïncludeerd. De inhalatietechniek werd indien nodig bijgesteld door de apotheker, door het eerst voor te doen en daarna driemaal te laten herhalen door de patiënt. De onderzoekers concludeerden dat apotheekinterventie bestaande uit 3 bezoeken in 6 maanden haalbaar is in de praktijk en bijdraagt aan astmacontrole. De significante verbetering in astmacontrole was ook nog zichtbaar na 12 maanden [Armour 2013].

Training apothekers

Herhaaldelijke training van apothekers gericht op astma en management van astma is volgens de reviews van Benavides en Senna essentieel in de ontwikkeling van de nodige kennis en vaardigheden voor kwalitatief goede zorg aan astmapatiënten. Waar deze training precies uit moet bestaan, werd niet duidelijk uit de geïncludeerde onderzoeken [Benavides 2009, Senna 2017].

Nederland

De internationale studies kunnen niet direct vertaald worden naar de Nederlandse situatie, omdat de farmaceutische patiëntenzorg tussen landen sterk verschilt [Martins 2015]. Kenmerkend voor de Nederlandse situatie is dat de patiëntendossiers beter op orde zijn omdat patiënten vaak dezelfde apotheek bezoeken en de apotheker een actieve rol heeft als medebehandelaar [Buurma 2001, Van Mil 2005]. Naar verwachting zullen soortgelijke interventies in Nederland minstens hetzelfde effect of mogelijk een beter effect hebben. Het aantal studies naar zorginterventies bij astma vanuit de apotheek is beperkt. Twee in Nederland uitgevoerde onderzoeken laten een positief resultaat zien voor genomen maatregelen in de apotheek op het verminderen van het aantal longaanvallen en het verbeteren van de astmacontrole (ACQ-score) [Ottenbros 2014, van Boven 2014].

Effectiviteit op astma-gerelateerde uitkomsten

In het prospectieve cohortonderzoek van Ottenbros et al. werd gekeken naar de effectiviteit van een interventieprogramma door apothekers, gericht op het verbeteren van het gebruik van astma- en COPD-medicatie. Primaire uitkomstmaat was het verminderen van het aantal longaanvallen, uitgedrukt in het gebruik van orale corticosteroiden in hoge dosering en antibiotica. Er werden door apotheken 3757 patiënten geselecteerd met astma en COPD. Apothekers begeleidten deze patiënten met een interventieprogramma met aandacht voor inhalatietechniek, de keuze voor een goede inhalator, stoppen van suboptimale medicatie en therapietrouw. De follow-up duur was 10 maanden. Ten opzichte van controlepatiënten had het interventieprogramma een positieve invloed op het aantal voorgeschreven orale corticosteroiden in hoge dosering en antibiotica (gemiddelde additionele verlaging 0,54 t.o.v. de controlegroep (95%-BI 0,21-0,86, n=105.507)). Er werd geen onderscheid gemaakt tussen astma- en COPD-patiënten. Hierdoor is het niet duidelijk of het onderzochte effect voor astmapatiënten in werkelijkheid groter of kleiner is [Ottenbros 2014].

Een ander Nederlands onderzoek betrof een pilotstudie naar het effect van het Medicatie Monitoring en Optimalisatie (MeMO)-traject bij astma- en COPD-patiënten (zie verderop voor toelichting MeMO). Het onderzoek werd uitgevoerd in apotheken en bestond uit een eerste en tweede uitgifte, signalering van suboptimale therapie (therapieontrouw), gestructureerde interventies (waaronder inhalatie-instructie) en evaluatie van de therapie na drie maanden middels de ACQ. De resultaten van de pilotstudie onder 18 astmapatiënten lieten zien dat MeMO de ziektelast na drie maanden significant verbetert (ACQ-score van 1,65 naar 1,12, p=0,033). De korte follow-up duur en de kleine hoeveelheid patiënten maken de uitkomsten minder betrouwbaar [van Boven 2014]. Naast deze studies zijn er ook onderzoeken waarbij de apotheker door middel van e-monitoring de patiënt begeleidt in diens medicatiegebruik, zie noot e-health voor de effectiviteit van deze onderzoeken (zie noot [31]).

MeMO-tool

De IPMP (Interventions on the principle of Pulmonary Medication Profiles)-studie [Stuurman-Bieze 2004] heeft geleid tot ontwikkeling van MeMO, een tool voor openbaar apothekers. Met behulp van MeMO kunnen apothekers astmapatiënten opsporen die suboptimaal worden behandeld. Patiënten worden geïdentificeerd door maandelijkse selecties in het apotheekcomputersysteem (Pharmacom). MeMO richt zich op patiënten jonger dan 50 jaar, die:

- het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) niet continueren, maar wel recent luchtwegverwijders hebben opgehaald;
- regelmatig luchtwegverwijders gebruiken, maar geen ICS.

Na beoordeling van alle medicatieprofielen volgt bij relevante patiënten een telefonische uitnodiging voor een gesprek in de apotheek of een bericht naar de voorschrijver, afhankelijk van plaatselijke afspraken. Onderdelen van de interventie zijn het bespreken van het gebruik en eigenschappen van het inhalatiemiddel, reden van gebruik, vaardigheden en kennis van de toedieningsvorm of het aanpassen van medicatie of toedieningsvorm, vaak in overleg met de voorschrijver..

Voor deelname aan het MeMO-programma volgden de apothekers een training over de optimale farmacotherapeutische behandeling van astma/COPD-patiënten, het gebruik van de ACQ en de Clinical COPD Questionnaire (CCQ), technische en praktische aspecten van het uitvoeren van de selecties in het apotheeksysteem, de beoordeling van medicatieprofielen en over het uitvoeren van FPZ-interventies. De bijscholingscursus nam twee halve dagen in beslag. De initiële maandelijkse tijdsinvestering voor de selecties was 15 minuten en gemiddeld kostte een astma-interventie 40 minuten per patiënt, inclusief vastlegging. Dit impliceert dat training van apothekers, het beschikken van de juiste kennis en vaardigheden, van belang is voor goede en effectieve farmaceutische zorg voor astmapatiënten zoals ook geïmpliceerd in de eerder in deze noot genoemde studies van Senna 2017 en Benavides 2009.

Conclusies:

- Uit de zorgprogramma's die onderzocht zijn, bleek dat apotheekinterventies gericht op therapietrouw en het juist gebruik van de inhalator en medicatiegebruik, bij astmapatiënten een significante verbetering kunnen geven van de astmacontrole, gemeten middels de ACQ.
- Training van apothekers ofwel het beschikken over voldoende kennis en vaardigheden voor de begeleiding van de patiënt met astma, is van belang voor goede en effectieve farmaceutische zorg voor astmapatiënten.

16. GEBRUIK INHALATOREN

Astma-medicatie wordt vanwege het snelle effect en lage systemische blootstelling bij voorkeur per inhalatie toegediend. Voor de effectiviteit is het van belang dat het geïnhaleerde geneesmiddel een hoge longdepositie heeft. De mate waarin het geneesmiddel in de longen terecht komt, is afhankelijk van de inhalator, inhalatietechniek en de deeltjesgrootte van het geneesmiddel.

Verschillende soorten inhalatoren zijn beschikbaar voor pulmonale toediening van astmamedicatie [LAN protocollen]:

- Droogpoederinhalatoren (dry powder inhalers, DPI's);
- Dosisaerosolen (pressurised metered dose inhalers, pMDI's), met of zonder voorzetkamer en al dan niet adem-gestuurd (breath actuated aerosol, BAA);
- Elektrische vernevelaars.

Voor een overzicht van de inhalatoren van astma in de eerste lijn, zie 'Tabel inhalatoren astma' van het NHG [NHG INH].

Keuze inhalator

Inhalatoren zijn in verschillende vormen verkrijgbaar. Voor een overzicht van de inhalatoren van astma in de eerste lijn, zie 'Tabel inhalatoren astma' van het NHG [NHG INH] en www.inhalatorgebruik.nl van de LAN. Uit de literatuur blijkt er bij juist gebruik geen overtuigend bewijs voor een verschil in klinische effectiviteit tussen de verschillende inhalatoren, waaronder ook de BAA's [Brocklebank 2001, Dekhuijzen 2004, Dolovich 2005, Lavorini 2014, Virchow 2015]. Het correct gebruiken van een inhalator heeft veel meer effect op de longdepositie en de klachten dan het verschil in de inhalatoren op zich [Broekhuizen 2014].

Voor het correct inhaleren is het noodzakelijk om het juiste type inhalator te kiezen. De keuze voor een inhalator wordt onder meer bepaald door de volgende therapeutische factoren:

- Patiënteneigenschappen zoals: de leeftijd, cognitie, hand-longcoördinatie en inademcapaciteit (inhalatiekracht) van de patiënt;
- Het type inhalator dat de patiënt eventueel al in gebruik heeft;
- De ervaring van de patiënt en van de voorschrijver met een inhalator;
- De toegankelijkheid van de inhalator voor de patiënt en het risico op fouten bij de individuele patiënt;
- Het vertrouwen van de individuele patiënt in de inhalator en de behandeling;
- Onderhoud van de inhalator;
- Longdepositie.

Daarnaast speelt de verkrijgbaarheid van de voorgeschreven inhalatiemedicatie alsook de mate van vergoeding een rol bij het maken van een keuze.

Het LAN-rapport Goed Gebruik Inhalatiemedicatie [LAN GGI 2018] geeft aanbevelingen voor het maken van de keuze voor een inhalator en hanteert hiervoor de volgende indeling:

- Patiëntkenmerken: bewust kunnen inhaleren, goede inspiratoire stroomsterkte, goede hand-longcoördinatie, goede handfunctie, ernst van de ziekte, bijwerkingen, smaak, lifestyle, ziektecarrière inschatten, patiëntperceptie en motivatie.
- Inhalatorkenmerken: gebruiksgemak, eisen aan inhalator, wenselijkheid teller/indicator, wenselijkheid controlemogelijkheid correct inhaleren, uitstroomsnelheid pMDI, uniformiteit, smaak, consistentie en deeltjesverdeling, dosisafgifte, deeltjesgrootte, combinatie-inhalator bij ICS in combinatie met een luchtwegverwijder, kosten.
- Algemene voorwaarden: nastreven uniformiteit inhalatoren, uniforme instructie, bekend zijn in wat er in de keten wordt uitgeleverd, zo min mogelijk switchen en in overleg, ziektecarrière inschatten, dosis-aerosol altijd in combinatie met voorzetkamer of ademgestuurde aerosol.

Als een patiënt voldoende inademstroom kan genereren en een goede coördinatie heeft, kan elk type droogpoederinhalator of dosis-aerosol worden voorgeschreven.

Patiënten geven vaak de voorkeur aan een DPI met dosisindicator vanwege het gebruiksgemak. Vanwege de benodigde inademkracht zijn DPI's minder geschikt voor kinderen jonger dan 7 jaar, voor patiënten met een zwakkere inademstroom en voor patiënten met een verminderde cognitie. Voor kinderen ouder dan 7 jaar en astmapatiënten met minder grote inhalatiekracht zijn de ademgestuurde inhalatoren het meest geschikt [Dekhuijzen 2004, Demoly 2014].

Er moet gestreefd worden naar uniformiteit bij gebruik van verschillende inhalatiemiddelen, omdat het aantal foutieve handelingen toeneemt als meer dan één type inhalator wordt gebruikt [Van der Palen 1999].

Voor het maken van een keuze kan de stroomschema van de LAN worden gebruikt van het rapport Goed gebruik inhalatiemedicatie, tezamen met de hierboven genoemde aspecten die bepalend zijn voor het maken van de keuze van de inhalatoren.

Dosisaerosolen

Dosisaerosolen bevatten kleine geneesmiddeldeeltjes tussen de 1-5 micrometer die zijn opgelost in een gas. De diameter van de longen varieert van 1,8 cm in de trachea tot 0,4 mm in de alveoli. Bij dosisaerosolen zijn de dosisafgifte en de gemiddelde deeltjesgrootte onafhankelijk van de inademingsstroom en wordt de longdepositie voornamelijk bepaald door de hand-longcoördinatie [Dekhuijzen 2004, Demoly 2014].

De deeltjesgrootte van inhalatiemedicatie is van groter belang voor corticosteroïden dan voor bronchusverwijders. Bètareceptoren, cholinerge receptoren en steroïdreceptoren bevinden zich overal in de longen en met name in de alveoli. Voor bronchusverwijders is depositie in de alveoli (en dus een kleinere deeltjesgrootte) echter niet strikt noodzakelijk, omdat het gladde spierweefsel waarop zij een relaxerend effect hebben zich vooral in de grotere luchtwegen bevindt. Dit geldt ook voor de anticholinergica, omdat de meeste cholinerge receptoren zich in de bronchiale luchtwegen bevinden. Perifere ontsteking (in de alveoli) is meestal niet aanwezig bij astma. Het kan voorkomen bij sommige vormen van astma, zoals bij ACO. Voor deze patiënten lijkt depositie van de corticosteroïden met kleinere geneesmiddeldeeltjes in de perifere luchtwegen wel van belang. Geneesmiddeldeeltjes met een diameter van <1 micrometer worden echter niet zinvol geacht. Deeltjes van deze diameter hebben een extreem lage sedimentatiesnelheid en worden daardoor weer uitgeademd, ook na het 10 seconden vasthouden van de adem [Broekhuizen 2014, Dekhuijzen 2004, Demoly 2014].

Meer dan de helft van de patiënten gebruikt hun pMDI niet correct [O'Connor 2004, Giraud 2011]. Een eventueel coördinatieprobleem, gecombineerd met de hoge uittreedsnelheid van de deeltjes, kan worden ondervangen door gebruik van een inhalatiekamer, een ademgestuurde (breath-actuated) dosisaerosol, of een softmistinhalator waar de nevel langzaam uit vrijkomt. De lagere uittreedsnelheid vermindert ook de depositie van grote deeltjes in de mondholte, waardoor de kans op lokale bijwerkingen kleiner is [Demoly 2014] [LAN protocollen].

Kinderen jonger dan 5 jaar zijn nog niet in staat door een mondstuk te ademen. Voor deze kinderen is er een dosisaerosol met voorzetkamer en een gezichtsmasker beschikbaar. Vanaf hun vijfde levensjaar kunnen de meeste kinderen het mondstuk van de voorzetkamer gebruiken [Broekhuizen 2014]. Nadeel van de voorzetkamer is het verlies van farmaca in de voorzetkamer, het moeten schoonmaken en de grootte van het apparaat (zie noot [17]).

Een nadeel van de pMDI's, naast het veelvuldig foutief gebruik (met name bij gebruik zonder voorzetkamer) en de benodigde voorzetkamer, is dat de meeste pMDI's geen doseervenster hebben. Hierdoor is het voor de patiënt niet duidelijk wanneer de inhalator leeg is [Broekhuizen 2014]. Een oplossing voor dit probleem is het noteren wanneer er met een dosisaerosol wordt gestart en op basis van het gebruik uit te rekenen wanneer deze leeg is. Inmiddels zijn er dosistellers (al dan niet in combinatie met een voorzetkamer) beschikbaar die op bijna elk type dosisaerosol geplaatst kunnen worden, waardoor dit probleem kan worden opgelost. Het spuiten tegen een spiegel wordt niet meer aangeraden, omdat er een kans bestaat dat de laatste dosis tegen de spiegel wordt gespoten. Ook controle van de inhoud door de aerosol in het water te leggen wordt afgeraden, omdat een dosisaerosol droog bewaard moet worden [LAN protocollen]. Een algemeen bezwaar tegen aerosolen is dat de huidige fluorkoolwaterstoffen (HFK's) in de aerosolen bijdragen aan het broeikas-effect. De HFK's tasten de ozonlaag niet aan maar bevatten in verschillende mate wel een sterk milieubelastend broeikasgas. Bij patiënten met een goede coördinatie en inademstroom hebben daarom droogpoederinhalatoren de voorkeur. Alternatieve aerosolen die minder milieubelastend zijn, zijn in ontwikkeling.

Droogpoederinhalatoren

Droogpoederinhalatoren bevatten een deagglomeratiesysteem voor het deagglomereren van de poeder tot kleine deeltjes. Bij inademing worden de poederdeeltjes in het agglomeratiesysteem verkleind en vermengd met lucht tot een aerosol.

Het deagglomeratiesysteem bepaalt in sterke mate het onderscheid wat er gemaakt kan worden tussen de DPI's. Daarnaast kan er onderscheid gemaakt worden tussen inhalatiewaardigheid-afhankelijke en inhalatiewaardigheid-onafhankelijke DPI's. Bij inhalatiewaardigheid-afhankelijke DPI's worden bij een hogere inhalatiewaardigheid meer kleinere deeltjes gegenereerd dan bij een lage inademsnelheid. Inhalatiewaardigheid-onafhankelijke DPI's produceren een constante hoeveelheid kleine deeltjes bij verschillende inademingssnelheden [Demoly 2014, O'Connor 2004]. Goed vergelijkend onderzoek op klinische uitkomsten tussen de verschillende DPI's is niet beschikbaar.

Nadelen van droogpoederinhalatoren met een hoge interne weerstand zijn dat er voor een goede longdepositie een krachtige en gelijkmatige inadestroom nodig is, en dat het poeder een hoestprikkel en bronchospasmen kan opwekken. Voordelen van de DPI's zijn dat de patiënt 'voelt' dat hij of zij het geneesmiddel binnenkrijgt, dat de apparaten klein zijn en een dosisteller hebben, en dat er met inhaleren minder fouten worden gemaakt dan met een aerosol zonder voorzetkamer [Broekhuizen 2014]. Er zijn ook droogpoederinhalatoren met een lage interne weerstand, waarbij er juist rustig ingeademd dient te worden voor een goede longdepositie. De 'single dose' droogpoederinhalatoren moeten minimaal een keer per jaar worden vervangen om de werking ervan te kunnen garanderen.

Tanderosie en tandcariës

Tanderosie bij gebruik van poederinhalatoren zijn gemeld. Dit effect is bij poederinhalatoren sterker dan bij dosisaerosolen, omdat geneesmiddelen in poedervorm een pH lager dan 5,5 hebben. Tandglazuur lost op bij een pH lager dan 5,5, waarbij het onderliggende dentine al wordt aangetast bij een pH lager dan 6,2. Door na het gebruik van zure geneesmiddelen (zoals de poederinhalatoren) de mond grondig te spoelen kan dit erosieve effect verminderd worden. Direct poetsen heeft echter een averechts effect [Lareb 2006, Tredwin 2005, Gebu 2015]. Daarnaast kunnen de lactosedeeltjes in de poederinhalatoren risico geven op cariës. Het advies is om na het gebruik van poederinhalatoren de mond te spoelen en te letten op goede mondhygiëne.

Vernevelen in de thuissituatie

De vernevelvloeistof wordt toegediend in een nevel met behulp van een vernevelapparaat. Vernevelen is alleen aangewezen bij noodsituaties: bij kleine kinderen en bij patiënten met zeer ernstig astma, bij wie andere manieren van inhalatie niet meer mogelijk zijn. De vernevelaar biedt geen voordeel bij chronisch gebruik en bij ernstige longaanvallen, waarbij het gebruik van een dosisaerosol met voorzetkamer nog mogelijk is. Nadelen van vernevelen zijn: de lage longdepositie (9%), de langere toedieningstijd (circa 10-15 min per keer) het benodigde elektrische apparaat en de hygiëne die vereist is om contaminatie van de verneveloplossing te voorkomen [Broekhuizen 2014, Dekhuijzen 2004]. Meer informatie is te vinden in het protocol 'Vernevelen in de thuissituatie' van stichting IMIS [Stichting IMIS] en de KNMP-richtlijn COPD [KNMP COPD].

Overstappen op andere inhalator

Het LAN-document Landelijk Kader Regionale Formularia 2018 [LAN LKRF 2018] en de Handleiding Geneesmiddelsubstitutie van de KNMP 2018 [KNMP 2018] geven aanbevelingen voor het verantwoord overstappen op een andere inhalator. Momenteel loopt het multidisciplinaire traject Verantwoord Wisselen. Daarin maken zorgpartijen en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) afspraken over het veilig en verantwoord wisselen van geneesmiddelen, waaronder inhalatiemedicatie. Deze afspraken zijn belangrijk om goede zorg te borgen. Het wisselen van geneesmiddelen kan, afhankelijk van het (risico)geneesmiddel, de (risico)patiënt en (risico)situatie, immers farmacotherapeutische problemen met zich meebrengen.

Controle van het juiste gebruik van de inhalator is, ook vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit, beter dan het op voorhand verhogen van de dosering of het te snel overstappen op een ander type inhalator (zie onder kopje 'Fouten in inhalatietechniek').

Bij het overstappen op een andere inhalator is het van belang de deeltjesgrootte en de daarmee samenhangende longdepositie mee te wegen. Dit heeft invloed op de hoogte van de dosering. Dosisaerosolen worden veelal lager gedoseerd dan droogpoederinhalatoren. Extra fijne dosisaerosolen met deeltjes met een MMAD (mass median aerodynamic diameter) van 1,1 micrometer worden vanwege een hogere longdepositie een factor 2-2,5 lager gedoseerd dan de gewone aerosolen. Dit geldt ook voor de extrafijne poederinhalatoren. Ook de voorzetkamers zijn niet één op één uitwisselbaar (zie noot [17]). Daarnaast is het van belang een goede inhalatie-instructie te geven bij het switchen van inhalator, en dat de verandering met de patiënt wordt besproken om problemen met het gebruik te voorkomen [Rogerri 2016, Zwikker 2015].

Goed gebruik inhalatiemedicatie

Voor goed gebruik van inhalatiemedicatie is begeleiding van de patiënt bij zowel de start van de behandeling als in de follow up fase belangrijk. Bepalend voor goed gebruik is het ziekte-inzicht van de patiënt: dat de patiënt begrijpt waarom de inhalatiemedicatie gebruikt moet worden en waarom het belangrijk is om de farmacotherapeutische behandeling alsook de inhalatietechniek periodiek te controleren [LAN Zorgpad Inhalatiemedicatie (zie ook noot multidisciplinaire samenwerking bij astma)] [LAN ZI 2018].

Fouten in inhalatietechniek

Ongeveer de helft van de patiënten maakt één of meerdere ernstige fouten in het gebruik van inhalatiemedicatie. De meestvoorkomende fouten bij het gebruik van een poederinhalator zijn het niet uitademen voor de inhalatie, een onvoldoende diepe inademing na de inhalatie en een onvoldoende krachtige inhalatie [Westerik 2016]. Het aantal foutieve handelingen neemt toe met leeftijd en met het gebruik van meer dan één type inhalator [Dekhuijzen 2004, Levy 2016, Van der Palen 1999]. Inhalatie(her)instructie en patiëntbegeleiding bij medicatiegebruik kunnen bijdragen aan een betere astmacontrole [noot effectiviteit farmaceutische zorg bij astma] [Klijn 2017].

Conclusies:

- Bij juist gebruik bij volwassenen is er geen verschil in klinische effectiviteit tussen de verschillende type inhalatoren.
- Goed gebruik van inhalatiemedicatie is afhankelijk van een goede inhalatie-instructie, geschikte inhalator en periodieke controle van de inhalatietechniek.
- Ongeveer de helft van de patiënten maakt één of meerdere fouten bij het inhaleren van astmamedicatie.
- Voordeel van de dosisaerosol is dat de patiënt geen krachtige inadestroom nodig heeft.
- Een nadeel van de dosisaerosolen zonder voorzetkamer is, naast het veelvuldig foutief gebruik (bij gebruik zonder voorzetkamer) en de benodigde voorzetkamer, dat de meesten geen doseervenster hebben. Wel zijn er tegenwoordig universele dosistellers beschikbaar als hulpmiddel.
- Voordelen van de droogpoederinhalatoren zijn dat de patiënt 'voelt' dat hij of zij het geneesmiddel binnenkrijgt, dat de apparaten klein zijn, een dosisteller hebben en dat er met inhaleren minder fouten worden gemaakt dan met een aerosol zonder voorzetkamer.
- Nadelen van droogpoederinhalatoren met een hoge weerstand zijn dat er voor een goede longdepositie een krachtige en gelijkmatige inadestroom nodig is, en dat het poeder een hoestprikkel en bronchospasmen kan opwekken.
- Het is verstandig om na gebruik van poederinhalatoren de mond te spoelen en te letten op goede mondhygiëne vanwege een verhoogd risico op tanderosie en tandcariës.
- Vernevelen is alleen aangewezen wanneer andere manieren van inhalatie niet meer mogelijk zijn.
- Voorafgaand aan het overstappen op een andere inhalator is het van belang eerst de inhalatietechniek te controleren. Bij het overstappen op een andere inhalator is het van belang de deeltjesgrootte en de daarmee samenhangende longdepositie mee te wegen.
- Voor goed gebruik van inhalatiemedicatie is begeleiding van de patiënt bij zowel de start van de behandeling als in de follow up fase belangrijk.

17. VOORZETKAMERS

Dosisaerosolen worden in Nederland regelmatig voorgeschreven in combinatie met een voorzetkamer. In 2018 gebruikten bijna 400.000 patiënten in Nederland een voorzetkamer [GIP 2018]. De redenen van het voorschrijven van een voorzetkamer zijn: het gebruik van de dosisaerosol te vergemakkelijken, de longdepositie van het geneesmiddel te optimaliseren en reductie van de keeldepositie van het geneesmiddel waardoor minder lokale bijwerkingen optreden [Vincken 2018]. Nadeel van de voorzetkamer is het verlies van farmaca in de voorzetkamer, het moeten schoonmaken en de grootte van het apparaat. Er zijn in Nederland verschillende voorzetkamers beschikbaar en deze zijn er in verschillende uitvoeringen (zie www.inhalatorgebruik.nl):

- | | |
|------------------|-----------|
| • Aerochamber | Volumatic |
| • Inspirachamber | Vortex |
| • OptiChamber | LiteAire |
| • Space Chamber | Babyhaler |

De Aerochamber is de meestgebruikte voorzetkamer in Nederland [Dekhuijzen 2019].

Het is belangrijk dat zorgverleners uniforme instructies geven ten aanzien van gebruik, onderhoud en tijdige vervanging geven. Hierdoor krijgen patiënten geen tegenstrijdige informatie. Dit helpt patiënten om de inhalatiemedicatie op de juiste wijze te gebruiken [LAN ZI 2018]. Technisch gezien kan elke dosis-aerosol op elke voorzetkamer worden aangesloten indien deze goed aansluit. Alleen is dan niet bekend hoeveel van het geneesmiddel uit de voorzetkamer beschikbaar komt voor de patiënt. Een overzicht van de geregistreerde combinaties van voorzetkamers met inhalatiemedicatie staat in '[Dekhuijzen 2020]'.

Overeenkomsten en verschillen tussen voorzetkamers

Voorzetkamers zijn niet één op één uitwisselbaar. Uit elke voorzetkamer komt niet dezelfde hoeveelheid medicament met dezelfde deeltjesgrootteverdeling ter beschikking aan de patiënt. Bovendien presteert een gegeven voorzetkamer niet identiek met betrekking tot de afgifte van verschillende inhalatiegeneesmiddelen. Dit is afhankelijk van verschillende factoren, zoals de inspiratoire stroomsterkte van de patiënt, de anti-staticiteit van de voorzetkamer, omgevingsfactoren zoals temperatuur en vochtigheid, en praktische omstandigheden zoals de effecten van schudden en de tijd na schudden. In een studie naar de dosisafgifte en mate van anti-staticiteit van verschillende anti-statische voorzetkamers blijkt dat de afgegeven dosis wisselt [Hagedoorn 2019]. Voorzetkamers kunnen onderling verschillen van materiaal, volume, mate van anti-staticiteit, gezichtsmaskers en weerstand van de kleppen [Dekhuijzen 2019].

Onderhoud voorzetkamers

Het algemene advies is om de voorzetkamer in een sopje te doen, geen borstel te gebruiken, niet na te spoelen met schoon water, en vervolgens aan de lucht te laten drogen. Plastic voorzetkamers moeten elke week worden schoongemaakt met een sopje en vervolgens aan de lucht worden gedroogd ('drip and dry'-methode) [LAN-protocollen]. Het aan de lucht drogen vermindert de staticiteit en daarmee het verlies van farmaca in de voorzetkamer. Hiervoor is geen wetenschappelijk bewijs, al is het aan te bevelen uit hygiënisch oogpunt. Er is evenmin bewijs voor het 'primen' van de plastic voorzetkamers door 1 of 2 pufjes in het apparaat te doen voor gebruik [Levy 2016]. Het primen wordt ook niet langer aanbevolen door Long Alliantie Nederland en heeft plaats gemaakt voor de 'drip and dry'-methode [LAN-protocollen]. Een aantal voorzetkamers mag wel worden afgespoeld met schoon water vanwege het antistatische karakter van de voorzetkamer. Verder is het algemene advies om voorzetkamers niet in de vaatwasser schoon te maken, maar het kan wel mits er een voorzetkamer-gebonden methode wordt gehanteerd [Dekhuijzen 2020]. De LAN-protocollen geven ook schoonmaakinstructies per voorzetkamer [LAN protocollen].

Jaarlijks vervangen

Het is noodzakelijk om een voorzetkamer (ongeacht het model) jaarlijks te vervangen. Bij alle voorzetkamers kunnen met name de ruimtes bij het mondstuk niet of nauwelijks worden gereinigd, waardoor een bacteriële verontreiniging kan ontstaan. Verder kunnen bij sommige voorzetkamers de kunststofkleppen stug worden en niet meer correct functioneren [LAN 2016].

Conclusies

- Voorzetkamers zijn niet één-op-één uitwisselbaar.
- Uniforme instructies voor gebruik en onderhoud zijn van belang.
- Het algemene advies is om de voorzetkamer in een sopje te doen, geen borstel te gebruiken, niet na te spoelen met schoon water, en vervolgens aan de lucht te laten drogen.

18. ZELFMANAGEMENT EN INDIVIDUEEL ZORGPLAN

Zelfmanagement houdt in dat de individuele patiënt in staat wordt gesteld dagelijks op een adequate manier om te gaan met zijn of haar ziekte [Nivel 2012]. Oftewel het vermogen om goed om te gaan met gezondheidsproblemen en, waar mogelijk, deze te voorkomen. Vaardigheden die hierbij relevant zijn, betreffen onder meer een correcte inname of inhalatie van medicatie en een op de juiste wijze uitgevoerde inhalatietechniek. De patiënt wordt op deze manier in staat gesteld om verantwoordelijkheid te dragen voor de eigen gezondheid en behandeling. Door te faciliteren in zelfmanagement kan de zorg beter aansluiten bij het dagelijks leven, wat positief kan bijdragen aan de kwaliteit van leven van de astmapatiënt. Het is belangrijk dat de zorgverlener samen met de patiënt onderzoekt wat de patiënt nastreeft als het gaat om gezondheid, functioneren in werk, gezin, sociaal leven en kwaliteit van leven. Ook kunnen zij samen nagaan hoe dat valt te bereiken [V&VN zelfmanagement, LAN ZI 2018], zie ook noot patiëntenperspectief. Ondersteuning van het zelfmanagement bij astma wordt door de astma-zorgstandaarden van de LAN [LAN 2012] breed opgevat en omvat meer dan het leren van de patiënt zijn medicatie te gebruiken.

Ondersteuning van het zelfmanagement bij astma richt zich op de beïnvloeding van gedrag, waardoor patiënten met astma bewust beslissingen nemen op alle gebieden van hun dagelijkse leven. Hierbij worden alle aspecten van de integrale gezondheidstoestand betrokken: dagelijkse activiteiten, participatie, externe factoren, persoonlijke factoren, patiëntenperspectief en patiëntenervaringen. Multidisciplinaire zorg gericht op de bevordering en ondersteuning van zelfmanagement, draagt bij aan acceptatie van het hebben van astma, het bevorderen van therapietrouw, het vermijden van prikkels, gezond eet- en beweeggedrag, het mobiliseren van en behouden van sociale contacten, en het verkrijgen en behouden van een emotionele balans [LAN 2012]. Zelfmanagement is extra uitdagend voor patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden en/of patiënten die laaggeletterd zijn. Extra aandacht voor deze groep patiënten is essentieel voor goed gebruik van inhalatiemedicatie [LAN ZI 2018].

Een individueel zorgplan is belangrijk bij de ondersteuning van het zelfmanagement. In een individueel zorgplan worden in overleg met de patiënt behandeldoelen vastgelegd voor een goede astmacontrole, afspraken over de frequentie van controles, leefstijlverandering, medicatie, het beleid bij longaanvallen en eventuele afspraken met andere zorgverleners waaronder de apotheker [GINA 2021, LAN 2012, NHG astma 2020]. Uit het rapport Zelfmanagement van het NIVEL (2012) blijkt echter dat slechts 11% van de astmapatiënten een schriftelijk of mondeling besproken persoonlijk zorgplan heeft. Daarvan wordt slechts bij een zeer klein deel dit zorgplan daadwerkelijk actief gebruikt in het zorgproces [NIVEL 2012] (zie ook noot patiëntenperspectief).

Effectiviteit zelfmanagement

Zelfmanagement van astma op basis van:

- 1) zelf-monitoring van astmacontrole en/of peakflow;
- 2) een individueel behandelplan en;
- 3) frequente consulten bij de zorgverlener met aandacht voor astmacontrole, behandeling en inhalatietechniek.

verlaagt de ziektelast bij volwassenen (goede bewijslast). De verlaging van de ziektelast komt tot uiting in reductie van het aantal astmagerelateerde ziekenhuisopnames, eerstehulpbezoeken en doktersbezoeken, gemiste school- of werkdagen en nachtelijke symptomen [GINA 2021]. Er is bewijs van lage kwaliteit dat zelfmanagement in vergelijking met standaardzorg bij volwassenen met astma leidt tot een betere longfunctie, gemeten middels de FEV1 [NHG astma 2020]. De NHG-Standaard Astma bij kinderen zegt over zelfmanagement bij kinderen dat de meest gestructureerde evidence is gevonden op het gebied van educatieve interventies. Voor enkel educatieve interventies is de bewijslast echter van lage tot matige kwaliteit [NHG Astma kind 2014].

Er zijn op dit moment geen onderzoeken bekend naar het effect van interventies door apothekers bij astmapatiënten die zelfmanagementondersteuning ontvangen vanuit de huisartsenpraktijk.

Niet alle astmapatiënten komen in aanmerking voor zelfmanagement. Patiënten moeten voldoende gemotiveerd zijn, over voldoende kennis en vaardigheden beschikken, en bovendien het vertrouwen hebben dat zij zelf de kennis en vaardigheden kunnen toepassen in de dagelijkse omgang met hun ziekte. De behoefte aan zelfmanagementondersteuning verschilt dus per patiënt en is afhankelijk van wat zij zelf kunnen en willen bijdragen aan de zorg voor hun ziekte [Nivel 2012]. Zelfmanagement lijkt vooral zinvol voor patiënten met een zwaardere ziektelast en voor patiënten met weinig participatie. Door deze patiënten actief te betrekken bij hun ziekte is er voor deze groepen patiënten verhoudingsgewijs meer gezondheidswinst te behalen [NHG astma 2020, MDR astma 2014]. Het zijn ook met name deze groepen die mogelijk baat kunnen hebben bij zelfmanagement met behulp van apps, zoals de Nederlandse ADAPT astma app voor adolescenten [GINA 2021] (zie verder noot e-health).

Ondersteuning zelfmanagement door de apotheker

Apothekers kunnen met andere zorgverleners in de eerste lijn afspraken maken over de rolverdeling bij het begeleiden van zelfmanagement bij astmapatiënten. Centraal bij de begeleiding door de apotheker staan de gesprekken (eerste, tweede en vervolfbegeleidingsgesprekken bij astma) tussen apotheker en patiënt, waarbij de patiënt bevroegd wordt en uitleg en advies op maat krijgt. De begeleiding bij astma door de apotheker is niet per definitie gerelateerd aan het ter hand stellen van astmageneesmiddelen. De apotheker bewaakt of de persoonlijke doelstellingen voor goede astmacontrole gehaald worden, en of de patiënt in staat is de mate van zelfmanagement uit te voeren die de patiënt wenst. Dit doet de apotheker onder andere door het monitoren van goed gebruik van astmamedicatie, periodieke controle van de inhalatietechniek en door in gesprek met de patiënt te gaan om te achterhalen of er knelpunten zijn bij het gebruik van de genees- en hulpmiddelen voor astma. Ook kan de apotheker vragen van de patiënt beantwoorden over stoppen met roken, bereiken van een gezond gewicht, prikkelreductie, zelfzorg, vragen over vasten en medicatie, en reisadvies.

Conclusies:

- Zelfmanagement (bij astma) houdt in dat de patiënt in staat is om dagelijks op een adequate manier om te gaan met zijn of haar ziekte en daarbij ook de verantwoordelijkheid draagt voor de eigen gezondheid.
- Ondersteuning van zelfmanagement richt zich niet alleen op medicatiegebruik, maar op de gehele integrale gezondheidstoestand van de patiënt (i.e. acceptatie astma, leefstijl, dagelijkse activiteiten, participatie, externe factoren, persoonlijke factoren, patiëntenperspectief en patiëntenervaringen).
- Er is bewijs van goede kwaliteit dat zelfmanagement bij astma de ziektelast verlaagt. Het effect op de FEV1-waarde is echter niet goed aangetoond.
- Zelfmanagement lijkt met name zinvol voor patiënten met een zwaardere ziektelast en met weinig participatie.
- Apothekers kunnen afspraken maken met andere zorgverleners in de eerste lijn over de rolverdeling bij de zelfmanagementondersteuning.
- De rol van de apotheker bij zelfmanagementondersteuning is bewaken of de patiënt in staat is de mate van zelfmanagement uit te voeren, en nagaan of er knelpunten zijn rondom de farmacotherapeutische behandeling door in gesprek te gaan met de patiënt. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van e-health.
- Het individueel zorgplan kan als instrument gebruikt worden voor de vastlegging van de behandeldoelen, afspraken en het zorgproces. De door de LAN-zorgstandaard voorziene ketenbrede operationalisatie van een IZP kent nog geen wijdverbreide toepassing.

19. PATIËTENDOSSIER

De apotheker is bij het aangaan van een geneeskundige behandelovereenkomst verplicht een patiëntendossier aan te leggen (WGBO). Deze wettelijke bepaling is ook van kracht bij het vormen en beheren van een dossier. Andere wettelijke bepalingen voor het patiëntendossier zijn de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) en de Wet aanvullende bepalingen verwerking persoonsgegevens in de zorg (Wabvpz). Het patiëntendossier valt ook onder de bepalingen van de informatiebeveiliging. Zie de KNMP-richtlijn Praktijkvoering noot patiëntendossier [KNMP Praktijkvoering, in ontwikkeling, publicatie in 2022 verwacht].

Het patiëntendossier is het geheel van vastgelegde patiëntengegevens voor het verlenen van goede farmaceutische zorg voor een specifiek persoon. Het bevat patiëntengegevens die te ordenen zijn in de volgende rubrieken: administratieve gegevens, patiëntenkenmerken voor farmaceutische zorg, uitgegeven farmaceutische producten, geleverde farmaceutische patiëntenzorg, bijzondere persoonsgebonden omstandigheden en leefgewoonten. Het is essentieel voor het werk van de apotheker. De apotheker kan alleen goede zorg verlenen met behulp van een patiëntendossier dat geordend, actueel en compleet is.

De apotheker heeft binnen het multidisciplinaire samenwerkingsverband inzage in de patiëntengegevens die de apotheker nodig heeft om de farmaceutische zorg te verlenen (zie 4.2, [noot multidisciplinaire samenwerking]). De apotheker maakt op regionaal en lokaal niveau samenwerkingsafspraken met andere zorgverleners over welke gegevens relevant zijn voor goede farmaceutische zorg. Welke gegevens relevant zijn hangt af van welke astmazorg de apotheker in de keten verleent. Zo wordt door sommige apothekers spirometrie uitgevoerd en astmavragenlijsten afgenomen volgens ketenafspraken.

Hieronder staan voorbeelden van gegevens die (mogelijk) relevant zijn op basis van samenwerkingsafspraken. De basisset medicatiegegevens (BMG) dient minimaal overgedragen te worden [RL MO 2019]:

- Basisset medicatiegegevens: geneesmiddelgegevens (dosering, sterkte etc), gestopte en gewijzigde medicatie met stopdatum en datum van wijziging, patiëntengegevens, geneesmiddelovergevoeligheden, reden van stoppen en wijzigen (indien relevant), afwijkende nierfunctiewaarden plus datum van bepaling, reden van voorschrijven [RL MO 2019].
- Gegevens over de aandoening astma: diagnose (astma, vermoeden van astma, ACO, zie 2.5), mate van astmacontrole [noot indeling astmacontrole].
- Gegevens over de behandeling van astma: wie de behandelaren en/of aanspreekpunten zijn in de ketenzorg, welke controles er plaatsvinden (indien relevant), wat de persoonlijke behandeldoelen zijn voor farmaceutische zorg.
- Gegevens voor monitoring van de behandeldoelen: ten minste medicatiegebruik en volgens samenwerkingsafspraken mogelijk ook uitkomsten van spirometrie, ziektegerelateerde gezondheidstoestand volgens de patiënt (uitkomsten astmavragenlijsten, BMI, uitkomsten allergologische onderzoeken, comorbiditeit en leefstijl (bijvoorbeeld roken) [noot spirometrie] [noot astmavragenlijsten] [noot roken] [noot leefstijl]).

- Gegevens voor de begeleiding van medicatiegebruik: zoals beperkte handfunctie of hand-longcoördinatie, cognitieve beperkingen, visuele, gehoor- of taalbeperking. [RL MO 2019].

20. ROKEN

Roken is een risicofactor voor zowel het krijgen van astma als voor de verergering van de klachten [LAN 2012, Zhang 2016]. Een meta-analyse wijst uit dat passief roken (meerroken) door kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar de incidentie van astma bij kinderen verhoogt met ten minste 21% [Burke 2012]. Een Duitse cohortstudie onder 1.314 kinderen die werden gevolgd van 0-20 jaar toont aan dat roken tijdens de zwangerschap resulteert in een 1,79 maal grotere kans op astma (adjusted HR, 1.79 [95%-BI, 1.20-2.67]) [Grabhenrich 2014]. De Long Alliantie Nederland adviseert astmapatiënten om niet te roken en omgevingsrook zoveel mogelijk te vermijden. Aan personen in de omgeving van patiënten met astma wordt dringend geadviseerd om niet te roken, in ieder geval niet in huis. Hoe meer in stoppen met roken geïnvesteerd wordt, hoe hoger uiteindelijk het rendement. Daarbij is het belangrijk ook de sociale omgeving van de patiënt te betrekken [LAN 2012].

Uit kleinschalig Nederlands praktijkonderzoek met een follow-up van 1 jaar blijkt dat een apotheekinterventie, bestaande uit farmacotherapeutische en gedragsmatige ondersteuning, een positief effect kan hebben op het stoppen met roken; 40% (18/45) van de ondervraagden was gestopt en 24% hield het stoppen minstens een half jaar vol. De farmacotherapeutische behandeling bestond uit het informeren over en het aanbieden van medicamenteuze middelen die het stoppen-met-roken kunnen ondersteunen en het gebruik ervan begeleiden. De gedragsmatige ondersteuning bestond uit meerdere gesprekken met de apotheker die volgens de Stimedica-methode werden uitgevoerd [Sterstudie.nl, Jansen 2014]. De Stimedica-methode sluit aan bij de Zorgmodule Stoppen met Roken 2009 van Partnership Stop met Roken. De Zorgmodule Stoppen met Roken is gemaakt om een uniforme en gecoördineerde aanpak van het stoppen met roken te realiseren. In deze module staat beschreven voor wie deze module van toepassing is, een toelichting op de zorg bij stoppen met roken, de inhoud en organisatie van de stoppen-met-roken-zorg, ziektespecifieke addities en kwaliteitsindicatoren. Meer informatie over het beleid bij stoppen met roken is te vinden in de NHG-behandelrichtlijn Stoppen met Roken [NHG Roken 2017] en NHG-zorgmodule leefstijl Roken [NHG Roken]. Een gekwalificeerd stoppen-met-rokenbegeleider en informatie over interventies kunnen worden gevonden op: Kwaliteitsregisterstopmetroken.nl.

Conclusies:

- Roken kan astma veroorzaken en bestaand astma verergeren.
- Passief meerroken verhoogt de incidentie van astma met ten minste 21%.
- Roken tijdens zwangerschap resulteert in een bijna 2 keer grotere kans op astma.
- Combinatie van farmacotherapeutische en gedragsmatige ondersteuning heeft een positief effect op het stoppen met roken.
- De zorgmodule Stoppen met Roken ondersteunt apothekers en andere zorgverleners bij het bieden van geprotocolleerde zorg bij stoppen met roken.

21. LEEFSTIJL

Een gezonde leefstijl kan bijdragen aan een goede astmacontrole [LAN 2012]. Onder een gezonde leefstijl wordt verstaan: voldoende lichamelijke activiteit, gezonde voeding, een gezond gewicht [Zavorsky 2015], een goede energiebalans, en een prikkelarme en rookvrije omgeving.

Lichamelijke inspanning

Alhoewel lichamelijke inspanning de astmaklachten van met name inspanningsgebonden astma kan verergeren, kan het verbeteren van de conditie de klachten van kortademigheid verminderen en het uithoudingsvermogen vergroten. De LAN adviseert in haar zorgstandaarden [LAN 2012] dat astmapatiënten een beweegadvies op maat moeten krijgen. Uitgangspunt is dat patiënten die hun astma onder controle hebben in principe mee kunnen doen aan reguliere sport- en beweegactiviteiten. Bij knelpunten kan begeleiding door de fysiotherapeut geïndiceerd zijn.

Het gebruik van luchtwegverwijders (ICS/formoterol of SABA, zie module 1) voorafgaand aan een fysieke trainingssessie kan de inspanningstolerantie verbeteren. Het NHG onderschrijft de Nederlandse Norm Gezond Bewegen (NNGB) van het Kenniscentrum voor Sport en Bewegen: 150 minuten (2,5 uur) per week matig intensief bewegen verspreid over de week en twee keer per week spier- en botversterkende activiteiten voor volwassenen en ouderen alsook balansoefeningen voor ouderen. Het NHG ziet hierin ook geen uitzondering voor patiënten met astma [NHG astma 2020, NHG Astma kind 2014].

Voor kinderen van 4 tot en met 17 jaar is het advies om 1 uur per dag matig intensief te bewegen en 3 keer per week spier en botversterkende activiteiten uit te voeren. Het behalen van de NNGB kan worden bepaald met de SQUASH-vragenlijst [Wendel-Vos 2003, SQUASH-vragenlijst]. De SQUASH-vragenlijst is ontwikkeld door het RIVM en staat voor Short QUEStionnaire to ASses Health enhancing physical activity. Uit een NIVEL-panelonderzoek uit 2011 onder 405 astmapatiënten blijkt dat op basis van de SQUASH-vragenlijst ongeveer 70% van de patiënten met astma voldoet aan de NNGB. Het aantal astmapatiënten dat voldoet aan de NNGB neemt af naarmate de dyspnoe verergerd [Baan 2012].

In een Cochrane-review (21 onderzoeken, n=771) werd gekeken naar het effect van een fysieke training (minimaal 20 minuten per dag, tweemaal per week) op de longfunctie en algemene gezondheidstoestand van astmapatiënten. In geen van de studies werd een verergering van de astmaklachten gerapporteerd en de training werd goed verdragen. De zuurstofopname nam klinisch significant toe (gemiddeld verschil 4.92 mL/kg/min; 95%-BI 3.98 to 5.87; P < 0.00001; 8 studies, n=267), wat duidt op een verbetering van de hartlongconditie. De forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), de minute ventilation at maximal exercise (VEmax) en de peak expiratory flow rate (PEFR) lieten echter geen statistisch significante verandering zien. De onderzoekers concluderen dat patiënten met stabiel astma aangemoedigd zouden moeten worden om regelmatig te trainen, zonder zich zorgen te maken over verergering van de klachten [Carson 2013]. Hoewel er geen effect is aangetoond op de longfunctie, is een verbetering van de hartlongconditie wel gezien en draagt het bij tot een gezond gewicht.

Voor kinderen met astma is het belangrijk dat hen geleerd wordt hoe een lichamelijke activiteit aangepast kan worden aan de astma vanwege het belang van lichamelijke activiteit voor de motorische en sociale ontwikkeling. In het algemeen is het essentieel dat patiënten met astma niet alleen het advies krijgen dat bewegen goed voor ze is, maar vooral ook het advies om te leren om goed te bewegen. Goed bewegen is altijd afgestemd op het eigen astma en meer is niet altijd beter.

Binnen de ketenzorg kan de (kinder)fysiotherapeut die gespecialiseerd is in bewegen, afgestemd op de wensen en mogelijkheden van de patiënt, de patiënt goed begeleiden. Hierbij gaat het om begeleiding op het vlak van het verbeteren van het uithoudingsvermogen, op het gebied van ademcontrole alsook om begeleiding bij eventuele dysfunctioneel ademen [richtlijnen KNGF]. Er zijn aanwijzingen dat begeleiding door de fysiotherapeut de FVC significant verbetert bij kinderen met astma [Zhang 2021].

Gezonde voeding

De kwaliteit van voeding heeft impact op het immuunsysteem en op het (gezond) gewicht. Gezonde voeding is daarom belangrijk voor patiënten met astma [Wood 2017]. Astmapatiënten wordt geadviseerd veel groente en fruit te consumeren en voldoende vezels en omega 3 vetzuren (vis) [Wood 2017, Miyata 2015, Papamichael 2018, Wood 2011]. Epidemiologische studies laten zien dat een dieet met veel fruit en groente is geassocieerd met een verlaagd risico op astma en vermindering van de achteruitgang van de longfunctie. Er is enig bewijs dat verhoging van de inname van groente en fruit leidt tot de verbetering van astmacontrole en vermindering van het aantal longaanvallen [GINA 2021, Wood 2012].

Volgens het NIVEL-onderzoek van 2012 onder 405 panelleden hield een derde van de patiënten met astma zich aan het destijds geldende advies van het voedingscentrum om dagelijks twee ons groente en twee stuks fruit te eten. Nog eens 4 op de 10 patiënten met astma doet dit 4-5 dagen per week, een kwart doet dit niet elke dag en 3% komt hier niet aan [Baan 2012]. Deze cijfers komen overeen met het TNO-onderzoek uit 2012 onder 1.030 leden van een internetpanel waaruit bleek dat 32% van de volwassen Nederlanders aan de groentenorm voldeed en 41% aan de fruitnorm [Klauw 2012]. Kinderen die op een leeftijd van 6 tot 9 maanden al beginnen met het eten van vis (omega-3) en daarna regelmatig vis blijven eten (minimaal 1 keer per week), lijken minder astmaklachten te hebben. Meer onderzoek is nodig om dit verband te kunnen bevestigen [Papamicheal 2018].

Vitamine D suppletie bij een te laag vitamine D gehalte (< 25nmol/L) draagt mogelijk bij aan minder longaanvallen waarbij OCS nodig zijn [GINA 2021]. Meer studies zijn nodig om inzicht te krijgen in de relatie tussen vitamine D suppletie en astmacontrole, of een reductie van longaanvallen [GINA 2021].

Overgewicht

Mensen met een verhoogde BMI (≥ 30 kg/m²) hebben een verhoogd risico om astma te ontwikkelen, en hebben meer kans op het krijgen van de complicaties en ziekten die astmacontrole bemoeilijken. Daarbij komt dat inhalatiecorticosteroiden minder effectief zijn bij obese patiënten (zie noot [3] en noot [5]). Meerdere onderzoeken tonen aan dat gewichtsverlies de astmacontrole, longfunctie en gezondheidstoestand verbetert en geneesmiddelengebruik vermindert [Adeniyi 2012, Moreira 2013]. De methodologische kwaliteit van de beschikbare studies is echter laag. De gewichtsverminderende interventies bleken ook klinisch gunstig te zijn voor astmacontrole voor kinderen met astma en obesitas [Willeboordse et al 2016].

Verhoogde lichaamsbeweging alleen lijkt onvoldoende effect te hebben [Scott 2013]. De meest opvallende resultaten zijn na bariatrische chirurgie (maagverkleining, maagband) waargenomen [NVALT 2020]. Bariatrische chirurgie bij patiënten met astma en (morbid) obesitas zou mogelijk de astmacontrole, de astma-gerelateerde kwaliteit van leven alsook de longfunctie (FEV1) klinisch relevant kunnen verbeteren [NVALT 2020]. Er zijn aanwijzingen dat mogelijk ook de astma-aanvalfrequentie vermindert door bariatrische chirurgie [Boulet 2012, Dixon 2012].

De LAN adviseert bij zowel volwassenen als kinderen met astma en overgewicht een gecombineerde leefstijlinterventie, bestaande uit een dieet en het verhogen van de lichamelijke activiteit, met daarbij oog voor het op de juiste manier bewegen (zie 'lichamelijke inspanning' hierboven). Eventueel worden daarbij psychologische interventies ter ondersteuning van gedragsverandering geboden [LAN 2012].

Energiebalans

Astma kan de patiënt fysiek beperken in de dagelijkse activiteiten. Een goede energieverdeling over de dag is belangrijk voor een goede (energie)balans. Ergotherapie kan hierbij overwogen worden. De ergotherapeut kan de patiënt helpen om de activiteiten goed te verdelen en keuzes te maken in wat belangrijk is voor de patiënt.

Conclusies:

- Een gezonde leefstijl, bestaande uit gezonde voeding, een gezond gewicht, voldoende beweging, een goede energiebalans en een prikkelarme en rookvrije omgeving, kan positief bijdragen aan de controle van astmablasten.
- Een dieet met veel groente en fruit draagt bij aan betere astmacontrole en vermindering van de achteruitgang van de longfunctie.
- Regelmatig bewegen geeft – bij patiënten met stabiel astma – een verbetering van de hartlongconditie en betere/goede astmacontrole.
- Astmapatiënten met een overgewicht wordt geadviseerd gewicht te verliezen, omdat dit kan leiden tot een betere mechanica van de ademhaling, verbetering van longfunctieparameters, een betere astmacontrole, vermindering van het gebruik van orale corticosteroiden en een betere kwaliteit van leven.

22. KORTWERKENDE BRONCHUSVERWIJDERS (SABA)

De kortwerkende bèta-2-receptoragonisten (bèta-sympathicomimetica) fenoterol, salbutamol en terbutaline zijn in Nederland verkrijgbaar. Een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum wordt ook wel afgekort tot SABA (Short-Acting Bèta-2-agonist). Fenoterol is slechts verkrijgbaar in een vaste combinatie met ipratropium. Fenoterol en terbutaline zijn alleen geregistreerd voor de indicatie 'bronchospasmen bij astma'. Salbutamol is geregistreerd bij bronchospasmen, maar ook bij ernstige longaanvallen, bij status asthmaticus en als profylaxe bij inspanningsastma [KNMP 2021].

Bèta-2-sympathicomimetica zijn stoffen die een relatief sterkere werking op de (pulmonale) bèta-2-receptoren hebben dan op de (cardiale) bèta-1-receptoren. Na inhalatie stimuleren ze de bèta-2-receptoren in de longen, met als gevolg relaxatie van de tracheale en bronchiale spieren. Ze geven geen vermindering van de hyperreactiviteit zoals de inhalatiecorticosteroiden. Na inhalatie van een SABA treedt de werking binnen enkele minuten in. Bij fenoterol houdt de werking tot 6 uur aan, bij salbutamol 4 tot 6 uur en bij terbutaline 5 tot 6 uur. Bij toepassing als profylacticum bij inspanningsastma kan salbutamol of een combinatie-inhalator met ICS-formoterol 10-15 minuten voor de inspanning geïnhaled worden [KNMP 2021, NHG astma 2020, GINA 2021].

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor sympathicomimetica, zoals urticaria, angio-oedeem, rash, bronchospasmen en orofaryngeaal oedeem is een contra-indicatie. Voorzichtigheid is geboden bij hartaandoeningen, hypokaliëmie en thyreotoxicose vanwege mogelijke cardiale bijwerkingen.

Effectiviteit SABA bij astma

Overwegingen monotherapie SABA [GINA 2021, NHG astma 2020].

SABA als start bij de behandeling van astma of bij weinig luchtwegklachten wordt niet langer meer aanbevolen door de GINA, zelfs niet bij zeer weinig frequente symptomen (< 2 keer per maand) [GINA 2021]. Om een aantal redenen is bij astma het continu gebruik van bèta-2-sympathicomimetica niet gewenst.

De eerste reden is dat bij continue monotherapie de onderliggende pathofysiologie niet aangepakt wordt: de hyperreactiviteit wordt niet verminderd, maar kan juist toenemen doordat de ontstekingscomponent onbehandeld blijft. Hierdoor kan op de lange termijn de longfunctie afnemen als gevolg van het ziekteproces. De andere reden is dat er aanwijzingen zijn dat de gevoeligheid of het aantal bèta-receptoren kan afnemen ('down regulation') bij langdurig gebruik van bèta-2-sympathomimetica (zowel kort- als langwerkende), waardoor er tolerantie kan optreden. Het gevolg daarvan is een minder goede respons op SABA, wat met name in acute (nood)situaties nadelig kan zijn [Cheung 1992, Cockcroft 1993, Grove 1995, Hausdorff 1990, Kompas 2015, Ramage 1994, Repsher 1984].

GINA

GINA adviseert bij de herziening in 2019 volwassenen en kinderen > 12 jaar bij wie de diagnose astma zeker is gesteld, om direct te starten met stap 2 ('zo nodig' SABA + onderhoudsdosering ICS of 'zo nodig' formoterol/ICS in een combinatie-inhalator) of om 'zo nodig' SABA in combinatie met 'zo nodig' ICS te geven. De bewijslast voor deze aanbevelingen is destijds gebaseerd op de uitkomsten van studies waarin patiënten waren geclassificeerd als GINA stap 2 (patiënten met 'mild intermitterend' astma) en niet als stap 1. Toch kiest de GINA ervoor om op basis van deze studies monotherapie SABA af te raden. Onderliggende reden hiervoor is dat bij alle astmapatiënten, ook bij patiënten met weinig klachten, een luchtwegontsteking aanwezig is. Een lage dosering onderhoudsdosering met ICS reduceert het aantal ernstige longaanvallen, ook bij patiënten die slechts 1 keer per week of minder last hebben van astmaklachten [Reddel 2017, Beasley 2019, GINA 2021]. Daarnaast geeft monotherapie SABA een risico op overgebruik van SABA, met als gevolg bijwerkingen of zelfs ziekenhuisopname of sterfte. Daar komt bij dat het voor patiënten niet logisch is om te starten met 'zo nodig' SABA om het vervolgens af te moeten bouwen, terwijl ze een snel en positief effect ondervinden van SABA in tegenstelling tot het effect van ICS dat niet meteen merkbaar is. Therapieontrouw met onderhoudsmedicatie ICS is dan ook het grootst bij patiënten met weinig of infrequente astmaklachten. Hierdoor is er risico op overgebruik van SABA. Reden temeer voor de GINA om monotherapie af te raden. Nieuwe studies onder patiënten met milde astma lijken dit advies te ondersteunen.

De keuze voor of 'zo nodig' SABA + onderhoudsdosering ICS of voor 'zo nodig' formoterol/ICS in een combinatie-inhalator is afhankelijk van wat het meest passend is bij de patiënt. Wanneer problemen ten aanzien van medicatiegebruik zoals therapieontrouw verwacht wordt, dan wordt een combinatie-inhalator met formoterol/ICS geadviseerd. In de nieuwe GINA 2021 is deze differentiatie toegepast op het geneesmiddelenbeleid. GINA 2021 maakt onderscheid tussen track 1: formoterol/ICS 'zo nodig' en/of als onderhoudsmedicatie en track 2: 'zo nodig' SABA met los een ICS. Track 2 wordt niet aanbevolen voor patiënten met hoge waarschijnlijkheid voor therapieontrouw [GINA 2021].

NHG

De NHG-Standaard kiest in haar herziene astmabeleid voor volwassenen ervoor om stap 1 wel als mogelijkheid te behouden voor patiënten met weinig symptomen (< 2 keer per week overdag), bijvoorbeeld wanneer de diagnose astma nog niet zeker is of wanneer de SABA gebruikt wordt tegen een specifiek allergen. Het NHG is meer terughoudend ten aanzien van het gebruik van 'zo nodig' ICS-gebruik bij 'zo nodig' SABA. De argumenten hiervoor zijn:

- Onnodig gebruik van ICS is onwenselijk. Als tegenargument kan gesteld worden dat overgebruik van SABA risicovoller is dan onnodig gebruik ICS.
- In de instelfase is een vast combinatie-inhalator niet handig als de dosering van de ICS nog ingesteld moet worden.
- De huidige evidence kan de meerwaarde van de GINA-aanbevelingen nog niet hard aantonen.
- Kosteneffectiviteit speelt ook een rol bij de afweging. De nu lopende onderzoeken omtrent patiënten met milde astmasymptomen zullen in de komende jaren over het beleid meer duidelijkheid geven.

Over het algemeen dient bij astma SABA alleen 'zo nodig' toegepast te worden (naast ICS) en wordt continu gebruik afgeraden. Uitzondering hierop is tijdens de proefbehandeling bij kinderen, waar SABA tijdelijk dagelijks kan worden geadviseerd [NHG astma kind 2014]. Een toename van het 'zo nodig'-gebruik van SABA is veelal een signaal dat de astmacontrole verslechtert en dat de behandeling aangepast moet worden. Het NHG adviseert volwassen astmapatiënten die meer dan 2 keer per week een SABA nodig hebben, langs te komen op het spreekuur van de huisarts [NHG astma 2020].

Kinderen

Op het moment van schrijven zijn de vigerende richtlijnen NHG-Standaard astma bij kinderen en NVK-richtlijn astma bij kinderen in herziening [NHG 2014, NVK 2013]. Naar verwachting zal ook bij kinderen, waarbij de diagnose astma met zekerheid vast te stellen is, monotherapie SABA een beperkt indicatiegebied krijgen om dezelfde redenen als bij volwassenen.

Veiligheid/bijwerkingen SABA

De farmacologische werking van bèta-2-sympathicomimetica verklaart voor een groot deel de bijwerkingen. De bijwerkingen zijn veelal dosisafhankelijk (= bij hoge doseringen en/of bij frequente toepassing). Bij hogere doseringen neemt de selectiviteit van de bèta-2 receptoren af, waardoor stimulatie van de cardiale bèta-1-receptoren kan optreden. De tremor wordt veroorzaakt door stimulatie van de bèta-2-receptoren, met name bij hoge doseringen en bij oraal gebruik van bèta-2-sympathicomimetica. Het exacte mechanisme is nog onbekend [Cazzola 2012]. Overgebruik van SABA (gebruik van 3 of meer inhalatoren à 200 doses per jaar) is geassocieerd met een verhoogd risico op longaanvallen (GINA 2021). Vaakvoorkomende bijwerkingen (bij 1-10%) zijn misselijkheid, tremor, tachycardie, hoofdpijn, duizeligheid, smaakverandering, zweten en rusteloosheid. Minder vaakvoorkomende bijwerkingen zijn irritatie van mond en keel, hartkloppingen, spierkrampen, hoesten, huiduitslag, (verergering van) hartritmestoornissen, nervositeit, slapeloosheid, duizeligheid en hypokaliëmie. Vooral bij kinderen worden als bijwerkingen hyperactiviteit, overprikkelbaarheid, tandcariës, slaapstoornissen en hallucinaties gemeld. Verder wordt als bijwerking myocardischemie vermeld [KNMP 2021].

Tanderosie en tandcariës bij gebruik van poederinhalatoren (zowel corticosteroïden als bèta-2-sympathicomimetica) zijn gemeld. Dit heeft te maken met de pH van de poederinhalatoren alsook met de lactosedeeftjes in poederinhalatoren (zie noot [16]). Daarnaast kan SABA, die in combinatie met ICS bij de behandeling worden ingezet, zorgen voor verminderde speekselvloed. Het is aangetoond dat speeksel een reinigend effect heeft en vermindering van speekselvloed kan bijdragen aan toename van plak, cariës en orale faryngeale candidiasis. Er is enig bewijs dat het spoelen van de mond na inhalatie van bèta-2-mimetica het risico op cariës bij kinderen verkleint [zie noot [22]] [Levy 2016].

Bij het optreden van paradoxale bronchospasmen (abnormale kramp van de spieren rond de luchtpijp) dient het gebruik van SABA direct gestopt te worden en moet de astmapatiënt een ander type snelwerkende bronchusverwijder gaan gebruiken.

Conclusies:

- Over het algemeen dienen kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica (SABA) bij astma 'zo nodig' gebruikt te worden (bij bronchospasmen, longaanvallen of inspanningsastma).
- Monotherapie met 'zo nodig' SABA wordt niet langer meer aanbevolen bij de behandeling van astma. In de regel is altijd een ICS geïndiceerd bij de behandeling van astma.
- Monotherapie met 'zo nodig' SABA is alleen geïndiceerd wanneer de diagnose astma niet zeker is.
- Voldoende aandacht aan goede voorlichting over het belang van onderhoudsmedicatie en het verschil tussen 'zo nodig' medicatie en onderhoudsmedicatie door de apotheker is belangrijk bij de behandeling van astma.
- Het toenemend gebruik van SABA is een signaal dat de astmacontrole verslechtert en dat aanpassing van de behandeling nodig is.
- Het is verstandig om na gebruik van SABA de mond te spoelen en te letten op goede mondhygiëne in verband met het risico op tandcariës en tanderosie.
- Naar verwachting zal ook bij kinderen, waarbij de diagnose astma met zekerheid vast te stellen is, monotherapie SABA een beperkt indicatiegebied krijgen om dezelfde redenen als bij volwassenen.

23. INHALATIECORTICOSTEROÏDEN (ICS)

Bij astma is altijd een inhalatiecorticosteroïd (ICS) geïndiceerd, al dan niet in combinatie met langwerkende bèta-2-mimetica (LABA) (zie noot [24]) of naast 'zo nodig' kortwerkende bèta-2-mimetica (SABA) (zie noot [22]). In Nederland zijn de glucocorticoïden, beclomethason, budesonide, ciclesonide en fluticason als inhalatiemiddel bij astma geregistreerd. Het exacte werkingsmechanisme van ICS bij astma is nog niet bekend. Na inhalatie werken deze middelen lokaal als ontstekingsremmer, verminderen ze de gevoeligheid van weefselreceptoren voor ontstekings- en bronchusvernauwende mediators en ze hebben een stabiliserende invloed op slijmvliezen, vaatwanden en celmembranen. Bij astma wordt het effect van glucocorticoïden voornamelijk toegeschreven aan remming van de infiltratie van ontstekingscellen en aan de vorming van eiwitten, die het ontstaan en de afgifte van prostaglandinen en leukotriënen remmen. Ook remmen glucocorticoïden het mechanisme waarbij allergenen via IgE een degranulatie van mestcellen teweegbrengen. Er zijn aanwijzingen dat glucocorticoïden β -receptoren weer gevoelig kunnen maken voor β -sympathicomimetica [Barnes 1998, Barnes 2007]. De farmacokinetiek van ciclesonide verschilt enigszins van de andere inhalatiecorticosteroïden (ICS), omdat het als inactieve component in de luchtwegen terechtkomt, waar het vervolgens (door esterasen) omgezet wordt in een actieve metaboliet [KNMP 2021, Mutch 2007, Nave 2009].

Effectiviteit ICS bij astma

Regelmatig gebruik van ICS vermindert bij volwassenen en kinderen met astma de frequentie van de symptomen (en dus de noodzaak voor gebruik van bronchusverwijders), verbetert de kwaliteit van leven en vermindert het risico op ernstige longaanvallen [Juniper 1990, Pauwels 2003, Haahtela 1991, Dutoit 1987, Donahue 1997, Adams 2005, Adams 2001]. Daarbij neemt, door de afname van de ontsteking van de luchtwegen, de bronchiale hyperreactiviteit af en daarmee de verhoogde gevoeligheid op prikkels. Beclometason, budesonide, fluticason(propionaat- en furoaat) en ciclesonide zijn werkzame middelen bij astma.

Er is geen bewijs voor een onderling verschil in effectiviteit [Lasserton 2006, Adams 2007, Manning 2008, Kramer 2013, NHG 2021]. In de cochrane review van Lasserton (9 onderzoeken; n = 1.265; 3 tot 12 weken) werd geen verschil gevonden in effectiviteit (uitkomstmaten: FEV1, kwaliteit van leven), bijwerkingen en klachten tussen beclometason extrafijn en fluticason(propionaat) in equivalente doseringen [Lasserton 2006].

In 2007 is in de Cochrane-review van Adams gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van fluticason(propionaat) in vergelijking met beclomethason en budesonide. Er werden 71 RCT's geïncludeerd (n=14.602) met zowel kinderen als volwassen astmapatiënten. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was matig. Fluticason(propionaat) was iets effectiever vergeleken met budesonide of beclometason, gekeken naar de FEV1 (0,04 l; 95%-BI 0,00 tot 0,07). Uit de Cochrane-review van Manning (21 RCT's, 1.164 kinderen, 5.367 volwassenen) blijkt dat er geen significante verschillen in effectiviteit zijn bij astma tussen ciclesonide en de andere ICS (in equivalente dagdosissen) beclometason, budesonide, en fluticason(propionaat). De primaire uitkomstmaten van deze review waren longaanvallen (waarvoor orale corticosteroiden nodig waren) en de longfunctie (FEV1 en PEF). Gegevens over longaanvallen waren echter alleen beschikbaar bij de vergelijking tussen ciclesonide en fluticason(propionaat). Daarbij was geen significant verschil gevonden tussen de ciclesonide groep en de fluticason(propionaat) groep (1:1 dose ratio) (0,88; BI 95% 0,4 -1,95, drie studies, N = 1.537) [Manning 2008].

In de Cochrane-review van Kramer (6 RCT's, 3.256 kinderen tussen 4 en 17 jaar, follow-up 12 weken) werd ciclesonide vergeleken met budesonide en fluticason(propionaat). Er waren geen significante verschillen tussen deze ICS ten aanzien van het effect op astmasymptomen (lage kwaliteit van bewijs) en eveneens niet ten aanzien van longaanvallen (erg lage kwaliteit van bewijs).

De reviewers concludeerden dat, gezien de korte follow-up en de lage kwaliteit van bewijs, lange termijn superioriteitsonderzoeken met ciclesonide nodig zijn om het nut en de veiligheid in vergelijking met andere ICS helder te krijgen [Kramer 2013].

Mogelijk dat extrafijne ICS bij aanvang van de astma-behandeling meer kans geeft op een betere astmacontrole en minder longaanvallen ten opzichte van niet-extrafijne ICS ([van der Molen 2016] [Postma 2017], beiden cohortstudies op basis van PHARMO database). Meer onderzoek is nodig om dit goed te kunnen onderbouwen.

'Zo nodig' ICS bij 'zo nodig' SABA

Monotherapie met 'zo nodig' SABA wordt in de NHG-Standaard alleen nog overwogen bij de behandeling van astma bij patiënten met zeer weinig frequente klachten (< 2x / week overdag), bij een onzekere astmadiagnose of als diagnosticum, omdat het bij bestaan van astma onmiddellijk leidt tot klachtenvermindering (zie noot [22] en module 1 van de richtlijn). De GINA adviseert om deze monotherapie over te slaan en om 'zo nodig' ICS in combinatie met 'zo nodig' SABA te gebruiken als formoterol/ICS niet mogelijk is, zoals bij jonge kinderen of wanneer formoterol/ICS niet verkrijgbaar is. De evidence voor 'zo nodig' ICS-gebruik waarop de aanbevelingen in GINA zijn gebaseerd was schaars. Studies bij patiënten, waaronder kinderen in de leeftijd van 6-17 jaar, met milde en/of matige astma toonden aan dat 'zo nodig' beclomethason met SABA even effectief was als dagelijks beclomethason en effectiever dan alleen 'zo nodig' SABA bij het voorkomen van longaanvallen [Papi 2007, Martinez 2011, Sumino 2020]. Meer onderzoek is nodig voor een betere onderbouwing van de effectiviteit.

'Zo nodig' formoterol/ICS

Uit een recente Cochrane-review (5 RCT's, 9.657 volwassenen en kinderen boven de 12 jaar; gemiddelde leeftijd 36-43 jaar) blijkt dat 'zo nodig' formoterol/budesonide significant effectiever is in het verminderen van longaanvallen (waarvoor orale corticosteroiden nodig waren) (OR 0,45, 95%-BI 0,34 to 0,60, 2 RCTs, n=2.997 participants, high-certainty evidence), en in het reduceren van de kans op een ziekenhuisopname, dan 'zo nodig' een FABA (fast acting, bèta-agonist, terbutaline of formoterol) (OR 0,35, 95%-BI 0,20 to 0,60, 2 RCTs, n=2.997, low-certainty evidence). Er waren geen significante verschillen ten aanzien van het effect op de longfunctie, kwaliteit van leven en mortaliteit. Er waren ook geen significante verschillen ten aanzien van het effect op longfunctie tussen 'zo nodig' formoterol/budesonide en dagelijks ICS.

Wel is de totale benodigde ICS lager in de formoterol/budesonide groep dan in de ICS-groep (MD -151,mcg/dag, 95% CI -207,94 tot -101,09). De reviewers concludeerden dat verder onderzoek naar het gebruik van 'zo nodig' formoterol/budesonide bij kinderen onder de 12 jaar, het gebruik van andere FABA/ICS-preparaten, en langetermijnresultaten na 52 weken nodig is [Crossingham 2021].

Therapietrouw ICS

Een probleem in de behandeling van astma is de lage therapietrouw van ICS. Dit komt mede omdat, in tegenstelling tot SABA, de patiënt niet meteen effect ondervindt van ICS. De cijfers zijn internationaal laag en afhankelijk van de onderzoeksmethode [GINA 2021]. In een Nederlands onderzoek, uitgevoerd vanuit de openbare apotheek, was 28% van de astmapatiënten therapietrouw op basis van vragenlijsten ingevuld door de patiënt zelf [Steenis 2014]. Op basis van de Nederlandse prescriptiedatabase is 38% van de astmapatiënten therapietrouw [Nivel rapport 2020]. Aandacht in de begeleiding van de patiënt voor het belang van ICS als onderhoudsmedicatie is essentieel (zie noot [15] en noot [6]). 'Zo nodig' formoterol/ICS heeft een prominenter plaats in het nieuwe astmabeleid gekregen (zie module 1 en voorgaande alinea). Bij een vermoeden danwel verwachting van mogelijk therapieontrouw kan gekozen worden voor een behandeling met formoterol/ICS als 'zo nodig' medicatie danwel als 'zo nodig' + onderhoudsmedicatie aanbevolen (zie module 1 en noot LABA).

Corticosteroïdresistentie en insensitiviteit

Niet alle astmapatiënten reageren even goed op een ICS-behandeling. In de literatuur wordt er onderscheid gemaakt tussen resistentie en insensitiviteit. Bij resistentie reageren patiënten helemaal niet op ICS of OCS, terwijl bij insensitiviteit er meer ICS danwel OCS nodig is om hetzelfde effect te bereiken. Uit twee studies lijkt naar voren te komen dat tot 35% van de astmapatiënten die ICS gebruiken, geen verbetering laat zien op de FEV1 of op de bronchiale hyperreactiviteit [Szeffler 2002, Malmstrom 1999]. De astmafenotype lijkt bepalend te zijn voor de effectiviteit van ICS (zie noot [5]). Ook patiënten met astma die (blijven) roken lijken minder gevoelig voor de effecten van ICS [Chalmers 2002, Dijkstra 2006, Tomlinson 2005, Lazarus 2007, Linvingstone 2005, Thomson 2005, Thomson 2007]. Het is nog niet geheel duidelijk wat het werkingsmechanisme is achter deze 'corticosteroïd insensitiviteit' bij rokers, maar mogelijk spelen neutrofiële inflammatie, complexvorming met tabaksdeeltjes en verandering in de farmacodynamiek van de ICS hierbij een rol:

- Telenga et al. onderzochten de ontstekingscellen bij 114 astmapatiënten, onderverdeeld in 30 rokers, 29 ex-rokers en 55 patiënten die nooit gerookt hadden (= niet-rokers). Op baseline hadden ex-rokers en rokers minder eosinofielen in sputum en bloed dan de niet-rokers: hoe hoger het dagelijks aantal gerookte sigaretten, hoe lager het aantal eosinofielen. Het aantal neutrofielen was daarentegen hoger in de groep rokers dan in de groep die nooit gerookt had. Op korte termijn (2 weken ICS-behandeling) hadden de rokers en ex-rokers een mindere respons op ICS dan de niet-rokers, maar na een jaar behandeling was dit verschil verdwenen. De onderzoekers concluderen derhalve dat ICS-behandeling bij astmapatiënten die roken op de lange termijn wel zinvol is. Een andere conclusie is dat op de korte termijn de respons op ICS minder is bij een toegenomen neutrofiële inflammatie [Telenga 2013, Graaf 2013]
- Een klein onderzoek van Invernizzi et al. suggereert dat in de eerste seconden na inhalatie een interactie tussen ICS en de rookdeeltjes plaatsvindt. De ICS-deeltjes vormen complexen met de tabaksrook, waardoor het aantal kleine deeltjes (ICS) afneemt en het aantal grote deeltjes toeneemt. Het mogelijke gevolg hiervan is een afname van de werkzaamheid van ICS [Invernizzi 2009].
- Sigarettenrook veroorzaakt de productie van vrije zuurstofradicalen, ook wel oxidatieve stress genoemd. Door deze oxidatieve stress kan de farmacodynamiek van de ICS veranderen. De vrije radicalen kunnen moleculen in ons lichaam aanvallen. Zo kan de glucocorticoïdreceptor α beschadigd raken, die verantwoordelijk is voor een goede werking van ICS. De radicalen kunnen tevens inactivatie van Histone Deacetylase 2 (HDAC2) veroorzaken, waardoor de ICS-gevoeligheid kan verminderen [Hoffmann 2016, Henderson 2020, Kobayash 2014, Ito 2001].

Contra-indicaties

ICS zijn gecontraïndiceerd bij een overgevoeligheid voor glucocorticoïden. Terughoudendheid is geboden bij longtuberculose, omdat ICS de symptomen van longtuberculose kunnen maskeren en omdat longtuberculose bij gebruik van ICS weer actief kan worden. Tevens is voorzichtigheid geboden bij longafwijkingen, zoals bronchiëctasieën (blijvende verwijdingen van delen van de luchtwegen (bronchiën) door beschadiging van de bronchuswand) en pneumoconiose (een longaandoening die door de inhalatie van stof wordt veroorzaakt), vanwege het risico op een schimmelinfectie [KNMP 2021].

Veiligheid/bijwerkingen ICS

Inhalatiecorticosteroiden (ICS) hebben minder frequent en minder ernstige bijwerkingen dan oraal toegediende glucocorticoiden. Aangezien ze vaak voor een lange periode gebruikt worden, zijn er wel zorgen bij patiënten over mogelijke systemische effecten, met name bij kinderen en ouderen [Barnes 1998, Geddes 1992, Nieto 2007]. Het risico op het ontwikkelen van bijwerkingen wordt beïnvloed door verschillende factoren: zoals de hoeveelheid ICS die neerslaat in de mondkeelholte, de hoeveelheid ICS die de longen bereikt (afhankelijk van de inhalatietechniek, inspiratiekracht en type inhalator), de farmacokinetiek, de relatieve sterkte, de dosering, individuele verschillen in reactie op glucocorticoiden en individuele comorbiditeit en omstandigheden (zoals leeftijd, geslacht, roken, calcium- en vitamine D inname en mate van lichamelijke activiteit) [KNMP 2021].

Lokale bijwerkingen van ICS

Ten gevolge van de lokale neerslag (depositie) van ICS in de mond-/keelholte kunnen lokale bijwerkingen optreden, zoals orofaryngeale candidiasis, faryngitis, heesheid, hoest en verandering van smaak. Het immunosuppressieve effect van ICS draagt bij aan een verhoogd risico op orofaryngeale candidiasis en faryngitis. Daarnaast kunnen SABA en LABA, die in combinatie met ICS bij de behandeling astma kunnen worden ingezet, voor verminderd speekselvloed zorgen. Het is aangetoond dat speeksel een reinigend effect heeft, en vermindering van speekselvloed kan bijdragen aan de toename van plak, cariës en orale faryngeale candidiasis. Tot slot kunnen de lactosedeeftjes in de poederinhalatoren risico geven op cariës. Er zijn meldingen van tanderosie bij gebruik van poederinhalatoren vanwege de lage pH (zie noot [16]). Tezamen met een reductie van speekselvloed bij gecombineerd gebruik met SABA en/of LABA verhoogt dit het risico op tanderosie [Gani 2020].

Er wordt aangenomen dat het spoelen van de mond na het gebruik van een inhalatiecorticosteroïde de kans op schimmelinfecties verlaagt. Het bewijs voor het verlagen van de kans op een schimmelinfectie is echter empirisch en wordt niet ondersteund door onderzoeksgegevens [Levy 2016]. Desalniettemin wordt doorgaans geadviseerd na inhalatie van ICS de mond en keelholte te spoelen met water, en iets te eten en te drinken om bijwerkingen in de mond/keelholte te verminderen of te voorkomen.

Lokale bijwerkingen kunnen een gevolg zijn van een foutieve inhalatietechniek.

Indien de patiënt ondanks een goede inhalatietechniek toch nog bijwerkingen ervaart, kunnen de volgende interventies mogelijk een oplossing bieden: het veranderen van inhalator/toedieningsvorm, gebruik van een voorzetkamer, dosis verlaging van ICS en/of vermindering van de toedieningsfrequentie [Lareb 2006, KNMP 2020a, Gebu 2015, NHg astma 2020, Chmielewska 2015, Tredwin 2005, Cani 2020].

Het switchen van ICS biedt mogelijk ook een oplossing. In de Cochrane-review van Adams is gekeken naar bijwerkingen van fluticason(propionaat) in vergelijking met beclomethason en budesonide. Er waren geen significante verschillen tussen de ICS met betrekking tot de incidentie van heesheid, faryngitis, candidiasis of hoest. Toch concluderen de onderzoekers dat het gebruik van fluticason(propionaat) geassocieerd kan worden met een grotere kans op faryngitis en heesheid dan gebruik van beclomethason of budesonide [Adams 2007].

In een Cochrane-review uit 2008 (21 trials, n=7.243 astmapatiënten, volwassenen en kinderen) werden de effectiviteit en bijwerkingen van ciclesonide vergeleken met beclomethason, budesonide en fluticason(propionaat). De doseringen van ciclesonide waren ofwel equivalent aan of lager dan die van de andere ICS. In vergelijking met beclomethason en budesonide kwamen candidiasis, faryngitis, heesheid en andere lokale bijwerkingen even vaak voor bij ciclesonidegebruik. Afgezien van het minder vaak voorkomen van candidiasis bij ciclesonide ten opzichte van fluticasongebruik (RR=0,24; 95%-BI: 0,10-0,58), kwamen de overige lokale bijwerkingen even vaak voor [Manning 2008]. Dit laatste is ook af te leiden uit het RCT- onderzoek van Van der Molen et al waarin de door de patiënt gerapporteerde bijwerkingen over respectievelijk ciclesonide en fluticason(propionaat) zijn vergeleken. Met name in hoge doseringen lijkt fluticason een hoger risico te geven dan ciclesonide op orofaryngeale bijwerkingen [Van der Molen 2012]. Dit komt mogelijk doordat fluticason een hoge affiniteit voor een glucocorticoid receptor heeft, waardoor de lokale immunrespons sterker wordt geremd dan ICS die minder potent zijn, zoals beclomethason en budesonide, of ICS die inactief zijn als pro-drug zoals ciclesonide.

In 2013 is een Cochrane-review uitgevoerd naar de effectiviteit en bijwerkingen van budesonide, ciclesonide en fluticason(propionaat) bij kinderen met astma. Er werden 6 RCT's geïncludeerd met in totaal 3.256 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar oud (follow-up 12 weken). In de studies werden geen verschillen gevonden ten aanzien van bijwerkingen tussen de verschillende ICS, maar de

kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. De claim dat de prodrug ciclesonide minder bijwerkingen zou veroorzaken, omdat het pas in de longen omgezet wordt in de actieve vorm, kon niet onderbouwd worden door deze review [Kramer 2013]. Logopedie kan ook worden overwogen bij heesheid en andere stem- of ademhalingsproblemen [richtlijnen NVLA].

Conclusies lokale bijwerkingen:

- Gebruik van ICS kan lokale bijwerkingen geven, zoals heesheid, candidiasis, cariës, faryngitis en verandering van smaak.
- Diverse maatregelen kunnen genomen worden om het optreden van lokale bijwerkingen bij ICS-gebruik te voorkomen of te verminderen, zoals mondspoelen, verandering van toedieningsvorm, switchen of dosisverlaging van ICS.
- Er zijn onvoldoende gegevens om een gedegen uitspraak te kunnen doen over verschillen in lokale bijwerkingen van de verschillende ICS. Fluticason(propionaat) lijkt een hoger risico te geven ten opzichte van andere ICS.

Systemische bijwerkingen van ICS

Via twee routes kunnen ICS systemische bijwerkingen geven. In de eerste plaats wordt het gedeelte van de ICS, dat neerslaat in de mond/keelholte, ingeslikt en vervolgens geabsorbeerd in het maagdarmkanaal. Hierna ondergaat het geneesmiddel het 'first-pass'-metabolisme in de lever, en wordt het merendeel van het geneesmiddel omgezet in een inactieve vorm om uitgescheiden te worden. Het overgebleven deel komt in de circulatie en kan zodoende bijdragen aan systemische bijwerkingen. In de tweede plaats kan het gedeelte van het ICS dat in de longen terechtkomt direct in de circulatie worden opgenomen, omdat het geen first-pass-effect ondergaat. Hierdoor kan de fractie die via de longen geabsorbeerd wordt dus – relatief – een grotere systemische impact hebben [Johnson 1996, Derendorf 2006, Kelly 2009]. Het gebruik van ICS wordt geassocieerd met verschillende systemische bijwerkingen, zoals groeivertraging, osteoporose, adrenerge insufficiëntie en effecten op huid en ogen. In onderstaande tekst zal dieper op deze verschillende bijwerkingen worden ingegaan. Op basis van de farmacodynamiek wordt niet verwacht dat tussen de ICS veel verschillen zullen zijn in systemische bijwerkingen. De gekozen equivalente doseringen (gebaseerd op affiniteit voor de glucocorticoidreceptoren) van de verschillende ICS zorgen voor gelijkwaardige effectiviteit in de longen. Omdat alle ICS zeer snel gemetaboliseerd worden, is het niet aannemelijk dat er verschillen in systemische effecten zullen zijn.

Pneumonie

De relatie tussen ICS-gebruik en een verhoogd risico op pneumonie is met name onderzocht onder populaties met COPD [Kew 2014]. Onder astmapatiënten zijn aanzienlijk minder onderzoeken verricht op dit terrein. De systematische review en meta-analyse van Bansal laat juist een associatie zien tussen ICS en een verlaagd risico op pneumonie. Echter, observationele studies laten in dezelfde patiëntenpopulatie weer een hogere risico zien. Meer onderzoek is nodig om het verband tussen ICS-gebruik en pneumonie bij astmapatiënten aan te tonen [Bansal 2015].

Groeivertraging

Het gebruik van ICS wordt vaak geassocieerd met een vertraging van de groei bij kinderen. ICS-gebruik is echter niet de enige factor die hierbij een rol kan spelen. Het hebben van de chronische aandoening astma wordt, onafhankelijk van de behandeling, eveneens geassocieerd met een afname van de groeisnelheid. De mate waarin lijkt samen te hangen met de ernst van de aandoening [Wolthers 1991] [Loke 2015]. Daartegenover wordt de aandoening astma ook geassocieerd met een uitstel van de aanvang van de puberteit, waardoor kinderen met astma langer zouden kunnen doorgroeien [Pedersen 2001]. In een Cochrane-review (25 RCT's, n=8.471 kinderen met mild-matig astma) werd de invloed van laag tot gemiddeld gedoseerde ICS (beclomethason dipropionaat, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticason(propionaat) en mometason) op de lengtegroei beoordeeld. De ICS werden gedurende periodes van 3 maanden tot 6 jaar toegediend. Uit de resultaten bleek dat regelmatig gebruik van ICS bij lage of gemiddelde dagdoseringen geassocieerd werd met een gemiddelde afname van de groeisnelheid van 0,48 cm per jaar (95%-BI: -0,65 tot -0,30 cm) en een gemiddeld verschil van -0,61 cm in lengte na 1 jaar behandeling (95%-BI: -0,83 tot -0,38 cm). Deze ICS-geïnduceerde groeifafname leek maximaal te zijn in het eerste jaar van gebruik en minder sterk in de jaren daarna [Zhang 2014].

In een andere Cochrane-review (10 RCT's, n=3.396 prepuberale kinderen met mild-matig astma) werd het effect van een toenemende dosering van ICS op de lengtegroei beoordeeld. De ICS betroffen HFA (hydrofluoroalkaan) -beclomethason of het equivalent in dagdoseringen van laag (50 tot 100 microgram) tot gemiddeld (200 microgram). De groep met de hogere doseringen bleek een klein, maar significant lagere groeisnelheid te hebben na 12 maanden (gemiddeld verschil 0,20 cm/jaar, 95%-BI: 0,02-0,39) [Pruteanu 2014].

In de Childhood Asthma Management Program (CAMP)-studie werd onder 1.041 kinderen in de leeftijd van 5 tot 12 jaar de lengtegroei onderzocht.

De kinderen werden gerandomiseerd toegewezen aan het inhaleren van budesonide of nedocromil of placebo, gedurende 4 tot 6 jaar. In de budesonidegroep werd in het eerste jaar van toediening een reductie in groeisnelheid opgemerkt, maar aan het eind van de studie waren de groeisnelheden gelijk in alle groepen. In vergelijking met de placebogroep had de budesonidegroep gemiddeld een 1,1 cm lagere toename in lengte aan het eind van de studie [CAMP 2000].

In een follow-up van de CAMP-trial werd de volwassen lengte bij 943 van de oorspronkelijke 1.021 deelnemers bepaald op de leeftijd van 24,9 (\pm 2,7) jaar. Na correctie voor demografische factoren en ernst van de astma bleek de gemiddelde volwassen lengte in de budesonidegroep 1,2 cm (95%-BI: -1,9 tot -0,5 cm) lager te zijn dan in de placebogroep. Kinderen die in de leeftijd van 5 tot 8 jaar gestart waren met budesonide bereikten gemiddeld een volwassen lengte die 1,9 cm (95%-BI: -3,2 tot -0,6cm) lager was dan de placebo; de groep die in de leeftijd van 9 tot 13 jaar gestart waren met budesonide bereikten gemiddeld een volwassen lengte die 0,5 cm (95%-BI: -1,7 tot -0,6 cm) lager was. Tussen de placebo- en de nedocromilgroep was er geen significant verschil in lengte [Kelly 2012].

In een andere kleine prospectieve studie onder 142 kinderen met astma werd het effect van inhalatie van budesonide op de lengte onderzocht. De behandelingsduur met de ICS budesonide varieerde van 3 tot 13 jaar. Uit de resultaten bleek dat de behandelde kinderen dezelfde volwassen lengte bereikten als hun 'gezonde' broertje of zusje, en als de controlegroep van kinderen met astma die geen budesonide gebruikten hadden [Agertoft 2000].

Uit een Nederlands prospectief cohortonderzoek onder 99 kinderen, van 2 tot 13 jaar, die al minimaal 3 maanden fluticason(propionaat) gebruikten en dit gedurende 1 jaar continueerden, blijkt geen klinisch relevant effect op de lengtegroei van deze populatie. De onderzoekers maten gedurende een jaar bij elk polibezoek de lengte en konden – via elektronische monitoring van de therapietrouw – de cumulatieve dosis fluticason(propionaat) berekenen. Er bleek een zwak lineair verband te zijn tussen de cumulatieve dosis fluticason(propionaat) en de groeisnelheid: voor elke extra mg fluticason(propionaat) was de groeisnelheid 0,003 standaarddeviaties lager (95%-BI: -0,006 – -0,001). Dit effect leek echter niet klinisch relevant. Bovendien kon slechts 7,1% van de variatie in groeisnelheid door fluticason(propionaat) worden verklaard. Na correctie voor leeftijd en geslacht verdween de significantie; het meewegen van effecten van nasale corticosteroiden en prednisolonkuren verzwakte het verband verder. De studie was opgezet om de relatie tussen de cumulatieve dosis ICS en lengtegroei te onderzoeken, omdat de veronderstelling bestond dat een afname van de invloed op de lengtegroei – na 1 jaar ICS-gebruik – te maken zou hebben met een verminderde therapietrouw (na 1 jaar). De onderzoekers concluderen dat deze veronderstelling verworpen kan worden, omdat bij goede therapietrouw van ICS ook geen klinisch relevant effect op de lengtegroei werd waargenomen [Wardenier 2015].

Conclusies groeivertraging:

- Regelmatig gebruik van ICS (laag tot gemiddelde dagdosering) wordt geassocieerd met een geringe afname van de groeisnelheid, met name in het eerste jaar van de behandeling. Het gebruik van hogere doseringen ICS wordt geassocieerd met een sterkere afname van de groeisnelheid dan het gebruik van lagere doseringen.
- De invloed van ICS-gebruik op de lengtegroei lijkt niet klinisch relevant te zijn.
- Het uiteindelijke effect op de eindlengte op volwassen leeftijd lijkt vooralsnog gering te zijn en binnen de normale range te vallen. De chronische aandoening astma kan eveneens van invloed zijn op de lengtegroei.
- Er is meer onderzoek nodig om te kunnen bepalen of de verschillende ICS een verschillend effect hebben op de groeisnelheid en op de lengte op volwassen leeftijd. Ook de invloeden van verschillende dagdoseringen ICS, typen inhalatie-'device', mate van therapietrouw en de leeftijd van de kinderen dienen nog nader onderzocht te worden.
- Het lijkt verstandig te streven naar de laagst mogelijke effectieve ICS onderhoudsdosering bij kinderen.

Osteoporose

Onderzoeken ten aanzien van het gebruik van ICS en het risico op osteoporose en fracturen blijken conflicterende resultaten te hebben. In een aantal prospectieve studies en meta-analyses onder astma- en COPD-patiënten werd geen associatie gevonden tussen ICS-gebruik en de afname van botdichtheid of een verhoogd risico op fracturen [Drummond 2008, Hughes 1999, Jones 2002, Loke 2014, Matsumoto 2001, Suissa 2004, Tattersfield 2001, Vries 2007, Yang 2012].

Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de duur van de follow-up en de omvang van deze studies onvoldoende was om een effect te detecteren, omdat veranderingen in botmassa jaren nodig hebben om zich te ontwikkelen. Daarnaast kan bij patiënten met een luchtwegaandoening de botdichtheid tevens beïnvloed worden door factoren zoals roken en de mate van beweging/activiteit.

Uit de meerderheid van de studies blijkt dat bij ICS-doseringen die equivalent zijn aan een dagdosis van 800 mcg budesonide (DPI) of lager, er een minimaal effect is op het fractuurrisico. Hogere dagdoseringen worden geassocieerd met een versnelde afname in botdichtheid en een verhoogd risico op fracturen [Barnes 2007, Fujita 2001, Hubbard 2002, Ip 1994, Israel 2001, Kelly 2008, LHSR 2000, Loke 2011, Mattishent 2014, Richy 2003, Scanlon 2004, Wong 2000]. Onder postmenopauzale vrouwen blijkt het effect van ICS op de botdichtheid meer prominent aanwezig te zijn dan bij premenopauzale vrouwen [Fujita 2001].

In een cohortstudie onder 1.671 patiënten met astma of COPD (gemiddelde leeftijd 80,6 jaar) is onderzocht in hoeverre het risico op fracturen gerelateerd is aan het gebruik van inhalatiecorticosteroiden of andere factoren, zoals de ernst van de luchtwegobstructie. Gedurende de follow-up periode (gemiddeld 9,4 jaar) ontvingen 982 patiënten (59%) een voorschrift voor een ICS (beclomethason, budesonide en fluticason(propionaat)) en kregen 187 patiënten een fractuur. Na correctie voor de invloeden van leeftijd en geslacht, werd gevonden dat een toename van het fractuurrisico gerelateerd was aan (hogere) doses ICS. De resultaten bleven gelijk na correctie voor blootstelling aan orale corticosteroiden, diagnose luchtwegobstructie, fracturen in de historie en gebruik van luchtwegverwijders. De onderzoekers concludeerden dat het gebruik van ICS een onafhankelijke risicofactor voor fracturen is [Hubbard 2006]. Bij kinderen is aangetoond dat er een dosisafhankelijk afname in botvorming is bij gebruik van ICS. Deze afname werd gemeten met behulp van markers die gevoelig zijn voor botmetabolisme, zoals bot alkalische fosfatase, osteocalcine en carboxypeptide [Sorva 1992, Meeran 1995]. Het is niet duidelijk of kinderen extra gevoelig zijn voor ICS-geïnduceerde osteopenie, maar geadviseerd kan worden om de ICS-dosering zo laag mogelijk te houden.

Conclusie osteoporose:

- Hoge doseringen ICS worden geassocieerd met een versnelde afname van botdichtheid en een verhoogde kans op fracturen.
- Er dient nog meer onderzoek gedaan te worden om de exacte risico's van gebruik van (de verschillende) ICS op osteoporose en fracturen in kaart te brengen. Derhalve worden bij langdurig gebruik van ICS geen specifieke diagnostiek of therapie met betrekking tot osteoporose aanbevolen.

Onderdrukking bijnierschors

ICS zijn een vorm van exogene glucocorticoïden en kunnen hierdoor de endogene productie van glucocorticoïden onderdrukken (= adrenale suppressie). Als gevolg hiervan kan stoppen met ICS, dosisverlaging of verandering van type ICS aanleiding geven tot (symptomen) van adrenerge insufficiëntie. De meestvoorkomende klachten bij adrenerge insufficiëntie zijn chronische moeheid, (spier)zwakte, geregeld braken, verlies van eetlust, gewichtsverlies zonder dieet, hypoglykemie, hitte-intolerantie en buikpijn. Toch leidt adrenerge insufficiëntie zeer zelden tot acute bijnierschorsinsufficiëntie. Echter, gecombineerd met fysiologisch stressvolle situaties – zoals bij een operatie, verwonding, systemische infectie of dehydratie – kan een acute verslechtering van de adrenerge insufficiëntie optreden en leiden tot levensbedreigende situaties, zoals cardiovasculaire collaps, myocard falen of overweldigende sepsis.

Gevallen van adrenale insufficiëntie bij gebruikers van ICS worden geregeld gemeld in de literatuur, met name bij kinderen en bij gebruikers van zeer hoge doses ICS. Hierbij gaat het vaak om het ICS fluticason(propionaat), dat de langste halfwaardetijd heeft van alle inhalatiecorticosteroiden. Fluticason(propionaat) in doseringen hoger dan 500 mcg/dag geeft een sterkere onderdrukking van de hypofyse-bijnier-as dan de andere ICS (beclomethason en budesonide). Ciclesonide lijkt daarentegen geen significante onderdrukking van de cortisolspiegels te geven.

Het absolute risico op adrenale insufficiëntie is echter zeer laag en de hoogte van dit risico wordt in sterke mate beïnvloed door de – cumulatieve – effecten van systemische corticosteroidbehandeling; astmapatiënten die hoge doses ICS gebruiken, blijken in de praktijk ook vaak orale corticosteroidstootkuren nodig te hebben. Hierdoor neemt de kans op adrenale insufficiëntie toe.

Aangezien adrenale suppressie bij astmapatiënten een ernstige complicatie kan geven, is het belangrijk om alert te zijn op signalen en symptomen van adrenerge insufficiëntie bij gebruikers van hoge doses ICS [KNMP 2020a, Kowalski 2016, Iapi 2013, Molimard 2008, Schwartz 2012, Sannarangappa 2014, Watkins 2013].

Conclusies onderdrukking bijnierschors:

- Er zijn associaties dat het gebruik van hoge doses ICS het risico op adrenerge insufficiëntie verhoogt.
- De meeste meldingen van adrenerge insufficiëntie betreffen het ICS fluticason(propionaat), in doseringen hoger dan 500 mcg/dag.

- Het absolute risico op adrenerge insufficiëntie is echter laag en wordt mede beïnvloed door cumulatieve effecten van orale (systemische) corticosteroïdbehandeling. Aangezien gebruikers van hoge doses ICS ook geregeld stootkuren orale corticosteroïden blijken te gebruiken, loopt deze groep extra risico op adrenerge insufficiëntie.
- Het is daarom belangrijk om alert te zijn op signalen en symptomen van adrenerge insufficiëntie bij gebruikers van hoge doses ICS, met name bij fysiologisch stressvolle situaties (zoals operaties, systemische infecties, verwonding en dehydratie).

Oculaire effecten

Het gebruik van ICS kan leiden tot een verhoging van de intra-oculaire druk en kan de vorming van cataract vergemakkelijken. De omvang van deze bijwerkingen lijkt echter gering te zijn. Prospectieve studies zijn nodig om deze effecten beter te definiëren [Garbe 1997, Garbe 1998, Mitchell 1999, Gonzalez 2010, Cumming 1997, Pelkonen 2008, Simons 1993, Smeeth 2003, Wang 2009]. Totdat deze risico's goed in kaart gebracht zijn, lijkt het verstandig om volwassenen die jarenlang ICS krijgen regelmatig te controleren op deze mogelijke complicaties.

Huid

Er zijn meldingen dat het gebruik van hoge doseringen ICS, vooral bij ouderen, kan leiden tot gemakkelijke beschadiging en bloeditstoringen van de huid. In hoeverre in deze gevallen tevens (stootkuren van) orale glucocorticoïd gebruikt werden is onduidelijk. Bij kinderen zijn er geen meldingen van deze bijwerking [Capewell 1990, Roy 1996].

Om definitief te kunnen bepalen of ICS invloed hebben op de huid zijn er langdurige prospectieve studies met objectieve metingen van de huiddikte nodig.

Conclusies noot ICS:

- Bij de medicamenteuze behandeling van astma zijn inhalatiecorticosteroïden (ICS) het fundament van de behandeling, zowel bij volwassenen als kinderen. Door hun anti-inflammatoire werking verminderen ze de astmasymptomen (en aldus het gebruik van 'zo nodig' medicatie) en het risico op longaanvallen, en verbeteren ze de longfunctie en de kwaliteit van leven.
- ICS lijken minder werkzaam te zijn bij astmapatiënten die (blijven) roken; mogelijk spelen zowel complexvorming met tabaksdeeltjes, een toegenomen neutrofiële inflammatie als verandering in de farmacodynamiek van de ICS hierbij een rol.
- Tussen de verschillende ICS (in equivalente dagdosering) zijn er geen significante verschillen in effectiviteit.
- Het individuele risico op systemische bijwerkingen ten gevolge van ICS-gebruik is afhankelijk van de cumulatieve dosis, het inhalatieafgiftesysteem, individuele verschillen in respons op glucocorticoïden, en de mate van absorptie op verschillende 'plekken' (zoals longen versus gastro-intestinaal).
- Het risico tussen ICS-gebruik en pneumonie is aangetoond bij COPD-patiënten. Bij astmapatiënten is dit nog onvoldoende onderzocht.
- Regelmatig gebruik van ICS wordt bij kinderen geassocieerd met een geringe afname van de groeisnelheid, met name in het eerste jaar van de behandeling. Het uiteindelijke effect op de eindlengte op volwassen leeftijd lijkt vooralsnog gering te zijn en binnen de normale range te vallen.
- Hoge doseringen ICS worden geassocieerd met een versnelde afname van botdichtheid en een verhoogde kans op fracturen. Vooralsnog is er geen noodzaak om specifieke diagnostiek of behandeling van osteoporose uit te voeren bij langdurig gebruik van ICS.
- Het is belangrijk om alert te zijn op signalen en symptomen van adrenerge insufficiëntie bij gebruikers van hoge doses ICS, vooral bij fysiologisch stressvolle situaties (zoals operaties, systemische infecties en dehydratie).
- Bij langdurig ICS-gebruik lijkt het verstandig om periodiek oogheelkundig onderzoek uit te voeren naar glaucoom en cataract.
- Om het risico op (lokale en systemische) bijwerkingen van ICS te minimaliseren is het raadzaam om:
 - de onderhoudsdosering zo laag als mogelijk te 'houden';
 - aandacht te besteden aan de therapietrouw;
 - de inhalatietechniek te (blijven) controleren;
 - de inhalatietoedienvorm te optimaliseren;
 - te adviseren om mond en keel te spoelen na inhalatie ICS;
 - regelmatig te evalueren of er condities, prikkels danwel factoren zijn die astmasymptomen kunnen verergeren.

24. LANGWERKENDE BRONCHUSVERWIJDERS (LABA)

Een LABA kan worden toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling als de astmacontrole onvoldoende onder controle is met een ICS. LABA kan toegevoegd worden als losse inhalator naast de ICS of in combinatie met een ICS in één inhalator (combinatie-inhalator). In Nederland zijn formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol en vilanterol verkrijgbaar als langwerkende bèta-2-sympathicomimetica, aangeduid als LABA (long-acting-beta-2-agonists). Formoterol, salmeterol en vilanterol zijn geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma. Indacaterol en olodaterol zijn alleen geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van COPD. Vilanterol is alleen verkrijgbaar in een inhalator gecombineerd met een ICS (vilanterol/fluticasonfuoraat), in een inhalator gecombineerd met een parasymphaticolyticum (vilanterol/umeclidinium), of in een inhalator met alle drie de geneesmiddelen (vilanterol/fluticasonfuoraat/umeclidinium). Alleen de combinatie vilanterol/fluticasonfuoraat is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma.

Na inhalatie stimuleren LABA de bèta-2-receptoren in de longen, met als gevolg relaxatie van de tracheale en bronchiale spieren. Ze geven geen vermindering van de hyperreactiviteit zoals de inhalatiecorticosteroïden. Na inhalatie treedt bij formoterol de werking na 1 tot 3 minuten in en is het effect maximaal na 2 uur. Bij salmeterol treedt de werking 10-20 minuten na inhalatie in en bij vilanterol circa 15 minuten na inhalatie. Salmeterol en formoterol hebben een werkingsduur van circa 12 uur en worden doorgaans tweemaal daags toegepast. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van salmeterol is 5 tot 6 uur, van formoterol is dat 10 uur. Vilanterol heeft een halfwaardetijd van 16 uur en wordt, als combinatiepreparaat met fluticasonfuoraat, eenmaal daags toegepast bij astmapatiënten [KNMP 2021].

Door de snelle werking van formoterol kan deze ook als 'zo nodig' medicatie ingezet worden ter voorkoming van astmaklachten bij inspanning of bij kou. Formoterol is even effectief in de verlichting van klachten als een SABA [Welsh 2010]. Formoterol is tevens geregistreerd voor de profylaxe van inspannings- of door kou geïnduceerd astma. Formoterol gecombineerd met beclomethason of budesonide in één inhalator is geregistreerd voor 'zo nodig' gebruik als onderhoudsbehandeling bij astma [KNMP 2021]

Effectiviteit

In de onderhoudsbehandeling van astma is er geen plek voor monotherapie met een LABA. LABA wordt in de medicamenteuze behandeling van astma alleen gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen. Volgens de Nederlandse en internationale behandelrichtlijnen wordt LABA altijd gecombineerd met een inhalatiecorticosteroid (ICS).

LABA per inhalatie verbetert de longfunctie, de astmacontrole en de kwaliteit van leven van astmapatiënten. LABA verlaagt het risico op ernstige longaanvallen met 15%-45% in vergelijking met 'zo nodig' SABA [Tattersfield 2001a, Pauwels 2003a, Rabe 2006]. Maar een onderhoudsbehandeling met alleen een LABA is geassocieerd met meer ernstige bijwerkingen, meer longaanvallen en meer astmagerelateerde sterfte [Lazarus 2001, Lemanske 2001, Mc Mahon 2011, Nelson 2006, GINA 2019, NHG 2020].

Effectiviteit formoterol + ICS 'zo nodig'

'Zo nodig' formoterol met ICS kan worden overwogen als stap 1 van de astmabehandeling (zie module 1). De internationale richtlijn GINA geeft de voorkeur aan formoterol/ICS boven 'zo nodig' SABA. De redenen voor deze aanbevelingen zijn:

- Patiënten met episodische klachten met alleen SABA-gebruik kunnen overlijden aan een astma-aanval [Dusser 2007].
- Therapietrouw van ICS bij milde klachten is erg laag [NIVEL 2020] (zie noot [23]).
- In klinische studies is een reductie in longaanvallen waargenomen bij de 'zo nodig' formoterol/ICS-gebruikers ten opzichte van ICS onderhoudstherapie en van SABA 'zo nodig' (zie hieronder voor meer informatie over de onderzoeksresultaten).
- Voor eenduidige heldere advisering aan de patiënt. Voor een patiënt kan het verwarrend zijn om eerst het advies te krijgen bij de SABA om deze alleen te gebruiken bij klachten, en later het advies te krijgen bij de ICS om deze altijd iedere dag te gebruiken, ook als er geen klachten zijn [GINA 2021] (zie noot [22]).

Formoterol+ICS 'zo nodig' versus SABA

De onderbouwing van het 'zo nodig' gebruik van formoterol/ICS komt van een aantal studies met lage dosering budesonide, gecombineerd met formoterol in één inhalator. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met astmapatiënten met milde klachten ($n=675$) werd de combinatie budesonide/formoterol onder andere vergeleken met 'zo nodig' SABA (albuterol).

Het aantal ernstige longaanvallen was lager in de budesonide-formoterol groep dan de albuterol groep (9 vs 23; RR 0,40; 95%-BI 0,18-0,86). Tevens was een reductie van 64% in ernstige longaanvallen gezien [Beasley 2019].

Formoterol+ICS 'zo nodig' versus dagelijks ICS

Twee dubbelblind gerandomiseerde studies met astmapatiënten met milde klachten lieten zien dat 'zo nodig' formoterol/budesonide even effectief was als dagelijks ICS. De studie van Bateman liet zien dat budesonide/formoterol groep een vergelijkbaar effect heeft op het aantal ernstige longaanvallen: 0,11 (95%CI 0,1-0,13) versus 0,12 (95%-BI, 0,10-0,14; n=2.089 en n= 2.087 respectievelijk) [Bateman 2018]. Ook de studie van O'Byrne liet geen significant verschil zien tussen de budesonide/formoterol groep (n=1277) en de budesonide groep (n=1.282): rate ratio 0,83 (95%-BI, 0,59-1,16) [O'Byrne 2018, Bateman 2018]. In twee open label gecontroleerd en gerandomiseerde onderzoeken bij astmapatiënten met milde klachten werd ook 'zo nodig' formoterol/budesonide met dagelijks ICS vergeleken. De opzet van deze studies benadert meer de dagelijkse praktijk. In deze studies bleek de combinatie formoterol/budesonide effectiever dan dagelijks ICS-gebruik in de reductie van het aantal ernstige longaanvallen (9 vs 21; RR 0,44; 95%-BI, 0,20- 0,96, Beasley 2019) en (absolute rate 0.119 vs -.172; relative rate 0.69, 95%-BI 0,48-1,00; p=0.049, Hardy 2019). In alle vier de studies was de gebruikte dosering van budesonide in combinatie met formoterol lager dan de gemiddelde dagelijkse dosering ICS in de controlegroepen. De maximale aanbevolen dagdosering van formoterol in de formoterol/budesonide inhalator is 72 microgram formoterol [KNMP 2021]. Deze maximale dagdosering werd in deze onderzoeken maar zelden gezien. De meeste patiënten in deze studies gebruikten de combinatie 3 tot 4 keer per week.

Formoterol+ICS 'zo nodig' bij inspanningsastma

Het vóór de inspanning gebruiken van formoterol/ICS bij patiënten met milde klachten is onderzocht in een 6 weken durende studie, waarbij formoterol/budesonide werd geïnhaleerd voorafgaand aan de inspanning en om astmaklachten te verminderen [Lazarinis 2014]. Deze combinatie was even effectief als SABA met dagelijks ICS-dosering. De onderzoekers suggereren dat bij patiënten met milde astmaklachten en/of inspanningsgerelateerde klachten die vaak sporten en weerstand hebben tegen dagelijks gebruik van een ICS, formoterol/ICS als alternatief te overwegen is. Het bewijs voor deze toepassing is beperkt en meer onderzoek is nodig om dit te onderbouwen, maar formoterol/ICS is te overwegen als de astmaklachten mild zijn en de therapietrouw een probleem is. De gepubliceerde onderzoeken met 'zo nodig' gebruik van een combinatie-inhalator formoterol/ICS zijn allen uitgevoerd met een lage dosering budesonide/formoterol. Het is aannemelijk dat de combinatie beclomethason/formoterol even effectief is [Adams 2002] en ook als 'zo nodig' medicatie kan worden toegepast.

Effectiviteit LABA+ICS als onderhoudsbehandeling

Formoterol+ICS versus ICS dosisverhoging

Een belangrijke afweging is of het zinvoller is om LABA toe te voegen aan een ICS-behandeling of om de dosering van ICS te verhogen (bij astmapatiënten die hun astma niet onder controle hebben). In een Cochrane-review uit 2005 (10 RCT's) werd deze vraag nader onderzocht bij volwassenen en kinderen met chronisch astma. Patiënten die hoog gedoseerde ICS kregen, werden vergeleken met patiënten die laag gedoseerde ICS in combinatie met LABA kregen. Uit de resultaten bleek dat het toevoegen van LABA een 37-60% dosisreductie van het ICS toestond, zonder afname van de astmacontrole. Dit wordt ook wel het 'glucocorticoïd sparend effect' genoemd [Gibson 2005]. Dezelfde vraagstelling is onderzocht in een Cochrane-review uit 2010: er werden 48 RCT's geïnccludeerd (1.155 kinderen en 14.000 volwassenen), waarbij de combinatie van salmeterol of formoterol met beclomethason (gemiddeld 400 mcg/dag of equivalenten) vergeleken werd met monotherapie beclomethason (gemiddeld 1000 mcg/dag of equivalenten). Uit de resultaten bleek dat er bij volwassenen en adolescenten een bescheiden afname van het risico op longaanvallen was bij gebruik van LABA+ICS versus ophoging van de ICS-dosis: het risico nam af van 11,4% naar 10% (NNT=73, mediane studieduur = 12 weken). Tevens gaf de combinatie van ICS/LABA een bescheiden verbetering van de longfunctie en de symptomen, in vergelijking met de hogere doses ICS. Ondanks geen significant verschil ten aanzien van bijwerkingen in het algemeen, was er wel een toename in tremor risico (RR=1,84; 95%-BI: 1,20-2,82) maar een lager risico op orale candidiasis (RR=0,58;95%-BI:0,40-0,86) in de ICS/LABA-groep versus de ICS-groep [Ducharme 2010].

Formoterol+ICS in één device als 'zo nodig' en onderhoudsbehandeling

In stap 3 en 4 van de astmabehandeling wordt een onderhoudsbehandeling aanbevolen met ICS en LABA in één inhalator. Deze combinatie van ICS + LABA in één device is onderzocht voor verschillende combinaties en geeft verbetering van de longfunctie en symptoomcontrole, en verlaagt het risico op ernstige longaanvallen in vergelijking met ICS alleen [Cates 2018, Busse 2018, Peters 2016, Stempel 2016].

Formoterol+ICS in één device als 'zo nodig' en onderhoudsbehandeling versus hogere dosering ICS

De effectiviteit van de combinatie lage dosis budesonide/formoterol en lage dosis beclomethason/formoterol is onderzocht bij volwassenen en adolescenten met één of meer longaanvallen in het jaar voorafgaand aan de inclusie.

In deze interventiegroepen kregen de astmapatiënten daarnaast het advies om de ICS/formoterol-inhalator ook te gebruiken bij klachten, te gebruiken als 'zo nodig' of als aanvalsmedicatie. De patiënten die deze behandeling kregen, hadden minder longaanvallen en vergelijkbare astmasymptoomcontrole met de ICS/LABA combinatie, in vergelijking met de groep die een hogere dosering ICS in combinatie met 'zo nodig' SABA gebruikten [Cates 2013, Kew 2013, Papi 2013, Patel 2013b, Bateman 2011, Jorup 2018].

Fluticasonfuoraat/vilanterol

Sinds 2013 is in Nederland de vaste combinatie fluticasonfuoraat/vilanterol verkrijgbaar die, in tegenstelling tot de andere ICS/LABA-combinaties, eenmaal daags gedoseerd kan worden. De effectiviteit van de combinatie fluticasonfuoraat/vilanterol is onderzocht in een groot gecontroleerd praktijkonderzoek vergeleken met gebruikelijke zorg. In dit onderzoek werd wel een verbetering gezien in de controle van de astmasymptomen bij het gebruik van fluticasonfuoraat/vilanterol ten opzichte van gebruikelijke zorg (verschil in toegenomen ACT score van 1,6 (95%-BI 1,3-2,0; $p < 0,0001$), maar geen effect op het risico op longaanvallen [Woodcock 2017]. In een review uit 2015 is de effectiviteit en veiligheid van deze combinatie nader beoordeeld. Hieruit blijkt dat in phase-III-trials met adolescenten en volwassenen, waarbij de astma niet onder controle was met ICS of ICS/LABA, de eenmaal daagse toediening van fluticasonfuoraat/vilanterol (100/25 of 200/25 microgram) een significante verbetering van de longfunctie gaf, in vergelijking met placebo of equivalente doseringen van fluticasonfuoraat of -propionaat [Bernstein 2015]. In een ander onderzoek van Bernstein bleek eenmaal daags fluticasonfuoraat/vilanterol 100/25 microgram even effectief te zijn als tweemaal daags fluticasonpropionate/salmeterol 250/50 microgram, ten aanzien van verbetering van de longfunctie en – significante – reductie van ernstige longaanvallen in vergelijking met monotherapie fluticasonfuoraat [Bernstein 2018].

Een andere review – uit 2016 – ten aanzien van fluticasonfuoraat/vilanterol (100/25 microgram) komt eveneens tot de conclusie dat deze eenmaal daagse combinatie effectief is met betrekking tot de longfunctie, het aantal longaanvallen vermindert en goed verdragen wordt door patiënten met persistent astma [Albertson 2016]. Er zijn nog geen onderzoeken bekend van deze combinatie bij kinderen met astma.

LABA/ICS bij kinderen

Op het moment van schrijven is de NHG-Standaard Astma bij kinderen en de NVK-richtlijn Astma in herziening. Mogelijk krijgt de combinatie-inhalator ICS/LABA een prominentere plek in de eerste en tweedelijns astmazorg in Nederland. Echter, de GINA hanteert eenzelfde beleid voor volwassenen als voor kinderen van 12 jaar en ouder. De verwachting is dat dit niet geheel wordt overgenomen in de herziening, omdat de evidence voor het nieuwe GINA-beleid voor kinderen minder sterk is onderbouwd.

Veiligheid/bijwerkingen LABA

De farmacologische werking van LABA verklaart voor een groot deel de bijwerkingen. De bijwerkingen zijn veelal dosisafhankelijk. Vaak (bij 1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn tremor, hartkloppingen, hoofdpijn, spierkramp en hoesten. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn tachycardie, huiduitslag, nervositeit, slaperigheid, duizeligheid en hypokaliëmie [KNMP 2021]. Het gebruik van poederinhalatoren wordt geassocieerd met een verhoogde kans op tandcariës en tanderosie (zie noot [16]). Daarnaast kan LABA het speekselvloed verminderen. Het is aangetoond dat speeksel een reinigend effect heeft en vermindering van speekselvloed kan bijdragen aan toename van plak, cariës en orale faryngeale candidiasis.

Tolerantie

Het langdurig gebruik van formoterol en salmeterol kan leiden tot tolerantie voor het beschermende effect tegen prikkels die bronchoconstrictie veroorzaken [Cheung 1992, Verberne 1996, Yates 1995]. Tevens kan bij een onderhoudsbehandeling met formoterol en salmeterol een verminderde gevoeligheid voor salbutamol ontstaan [Grove 1995, Aziz 1998, Haney 2005].

Het is nog niet duidelijk wat de klinische relevantie van deze verminderde gevoeligheid is, en of dit een bijdrage levert aan de toename van ernstige longaanvallen en mortaliteit.

(Ernstige) longaanvallen bij monotherapie met LABA

In 2001 zijn twee studies verschenen die concludeerden dat LABA-monotherapie het risico op astmalongaanvallen vergroot bij patiënten die voorheen een ICS-behandeling kregen [Lazarus 2001, Lemanske 2001].

In een review zijn 3 RCT's bestudeerd, waarbij astmapatiënten placebo of tweemaal daags formoterol kregen, toegevoegd aan bestaande behandeling. In de eerste studie kreeg 3% van de 135 volwassenen die formoterol (2dd 24mcg) kreeg een ernstige longaanval, versus geen in de placebogroep (n=136). In de tweede studie kreeg 3,7% van formoterolgroep (2dd 24mcg, n=136) een ernstige longaanval versus 1,4% in de placebogroep (n=141).

In de derde studie met kinderen kreeg 6,4% van de formoterolgroep (2dd 24mcg, n=171) een ernstige longaanval versus geen van de 176 kinderen die met placebo behandeld werden. De onderzoekers concludeerden dat regelmatig gebruik van hoge doses formoterol geassocieerd wordt met meer ernstige longaanvallen [Mann 2003].

Om het risico op deze ernstige astmagebeurtenissen bij gebruik van LABA in kaart te brengen heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een meta-analyse uitgevoerd (110 RCT's, n = 60.954). De astmapatiënten werden onderverdeeld in vier leeftijdsgroepen: 4 tot 11 jaar, 12 tot 17 jaar, 18 tot 64 jaar en ouder dan 64 jaar. Het samengestelde eindpunt was astmagerelateerde sterfte, intubaties en ziekenhuisopnames. Bij alle leeftijdsgroepen was de incidentie van het samengestelde eindpunt hoger in de groep die LABA gebruikte dan in de groep die geen LABA gebruikte (incidentie verschil= 6,3/1000 patiëntjaren, 95%-BI: 2,2-10,3). Het grootste incidentieverschil was in de groep van 4-11 jaar (30,4 gebeurtenissen/1000 patiëntjaren, 95%-BI: 5,6-55,1). Als gekeken werd naar de subgroep die tegelijk ICS gebruikte (n=36.210), waren de resultaten vergelijkbaar met die van de totale groep. De onderzoekers concludeerden dat vooral bij kinderen het gebruik van LABA gerelateerd is aan ernstige astmagebeurtenissen. Tevens was de conclusie dat er extra data nodig zijn om het risico bij kinderen in kaart te brengen die LABA gelijktijdig met ICS gebruikten [Mc Mahon 2011]. Onder andere naar aanleiding van deze meta-analyse heeft de FDA in 2010 een veiligheidswaarschuwing uitgegeven dat het gebruik van LABA (formoterol, salmeterol, indacaterol) in verband werd gebracht met een verhoogd risico op ernstige longaanvallen. Dit kan leiden tot ziekenhuisopnames en sterfte bij sommige astmapatiënten (kinderen en volwassenen). De FDA stelde in haar waarschuwing dat monotherapie met LABA gecontra-indiceerd is en dat deze middelen altijd in combinatie met onderhoudsbehandeling ICS gegeven moeten worden [FDA 2010, FDA 2011].

Veiligheid en bijwerkingen ICS+LABA

De waargenomen bijwerkingen van de combinatie ICS/LABA-behandeling bij volwassenen zijn vergelijkbaar met die van de afzonderlijke middelen per inhalatie. De combinaties ICS/LABA werden in de verschillende studies goed verdragen en er is geen toegenomen incidentie van bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van gecombineerd gebruik van de twee bestanddelen. In de klinische onderzoeken waarbij de ICS/LABA-combinatie vergeleken werd met hoge dosering ICS, ervaren de patiënten in de ICS/LABA zoals verwacht minder steroid gerelateerde bijwerkingen, omdat zij een lagere dosis ICS kregen en deze bijwerkingen dosisgerelateerd zijn. Bijvoorbeeld bij gebruik van budesonide/formoterol dagelijkse dosering in combinatie met 'zo nodig' budesonide/formoterol waren er 42% minder patiënten die stopten vanwege bijwerkingen, dan bij de patiënten die alleen dagelijks onderhoudsdosering budesonide kregen met formoterol 'zo nodig' (RR 0.58, 95%-BI: 0.40-0.85) [Edwards 2010]. Bij klinische studies met onderhoudsdosering budesonide/formoterol stopten 48% minder patiënten die deze combinatie ook als 'zo nodig' gebruikten in vergelijking met de patiënten die de budesonide/formoterol dagelijks in een vaste combinatie kregen met hun gebruikelijke 'zo nodig' medicatie (RR 0.52, 95%-BI: 0.33-0.83) [Edwards 2010]. Voor de meeste gangbare stofgerelateerde bijwerkingen van SABA en ICS, zie de betreffende noten (noot SABA, noot ICS).

Contra-indicaties:

Er zijn geen klinisch relevante contra-indicaties bekend, behalve overgevoeligheid voor bèta-2-sympathomimetica. Bij patiënten met een cardiale aandoening, bijvoorbeeld ischemische hartziekte, hartritmestoornissen en bij een verlengd QT-interval, is voorzichtigheid geboden. Belangrijk is om bij gebruik van veelvuldig gebruik en hoge doseringen van SABA en LABA bij deze patiëntengroep het serum kalium te controleren, in verband met het verlagen van het kalium door het SABA en LABA en het verhoogd risico op cardiale bijwerkingen [GINA 2021, KNMP 2021].

Conclusies noot LABA:

- Bij volwassenen met astma, die ondanks ICS-behandeling onvoldoende astmacontrole hebben, geeft het toevoegen van LABA een reductie van het aantal (ernstige) longaanvallen, een verbetering van de longfunctie en een verbetering van het aantal symptoomvrije dagen.
- In vergelijking met het ophogen van de ICS-dosering geeft, bij volwassenen en adolescenten met astma, het toevoegen van een LABA aan ICS een bescheiden verbetering van de longfunctie en de symptomen, en een bescheiden afname van het risico op longaanvallen.
- Een combinatie-inhalator ICS/LABA (formoterol +beclomethason of budesonide), dat als 'zo nodig' medicatie gebruikt wordt bij de behandeling van astma, geeft minder longaanvallen dan 'zo nodig' SABA bij volwassenen en kinderen > 12 jaar in de behandeling van astma.

- Zowel een combinatie-inhalator ICS/LABA als 'zo nodig' medicatie als onderhoudsmedicatie geeft verbetering van de longfunctie en symptoomcontrole, en verlaagt het risico op ernstige longaanvallen in vergelijking met ICS alleen.
- LABA dient bij astma NIET als monotherapie gegeven te worden, maar altijd in combinatie met een ICS.
- LABA/ICS kan overwogen worden als alternatieve behandeling bij inspanningsastma

25. LEUKOTRIËNANTAGONISTEN (LTRA)

Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA) binden in de luchtwegen selectief aan de cysteïnyl-leukotriënenreceptoren (CysLT1). Cysteïnyl leukotriënen (LTC₄, LTD₄ en LTE₄) komen vrij bij mestcelactivatie en zorgen voor bronchoconstrictie en slijmproductie. In Nederland is alleen de LTRA-montelukast geregistreerd voor astma. Montelukast is als leukotriënantagonist verkrijgbaar in een tablet van 10mg, in een kauwtablet van 4 en 5mg en in een sachet van 4mg. Het kan toegevoegd worden aan een ICS/LABA-onderhoudsbehandeling bij onvoldoende astmacontrole. Na orale inname treedt binnen 2 uur bronchodilatatie op. Aangezien de productie van corticosteroiden 's nachts het hoogst is, wordt, met name bij nachtelijke symptomen, aanbevolen montelukast 's avonds in te nemen [KNMP 2021, Rijkers 2009].

Montelukast heeft een bescheiden plek in de behandeling van astma. Reden is onder meer de matige effectiviteit alsook de mogelijke psychische bijwerkingen. Het kan als add-on worden overwogen bij de standaardbehandeling wanneer de behandeling met ICS/LABA niet onder controle is (zie module 1). Het is geen alternatief voor ICS, ICS is veel effectiever (zie volgende alinea).

Echter, als ICS niet mogelijk is in de behandeling van astma (bijvoorbeeld in het geval van overgevoeligheid voor ICS) kan montelukast overwogen worden [GINA 2021]. Montelukast kan daarnaast worden overwogen bij de profylaxe van inspanningsastma als de standaardbehandeling met SABA of LABA (in combinatie met ICS) niet mogelijk is [Coreno 2000, Cawley 2003, Kompas 2017].

LTRA-monotherapie vs. ICS-monotherapie

In een Cochrane-review (56 onderzoeken, 10.005 volwassenen (>18 jaar) en 3.333 kinderen (2-17 jaar)) werd de effectiviteit en de veiligheid van LTRA-monotherapie met ICS-monotherapie vergeleken bij patiënten met licht tot matig astma. De duur van de onderzoeken varieerde van 4 tot 52 weken. Het risico op een longaanval waarvoor orale corticosteroiden nodig waren, was in de LTRA-groep groter dan in de ICS-groep (RR 1,5; 95%-BI: 1,2 tot 2,0). Wanneer het effect werd uitgesplitst naar ernst van astma, bleek het effect significant bij matig gecontroleerd astma, in tegenstelling tot mild astma (RR = 2,03; 95%-BI: 1,41-2,91 vs. RR = 1,25; 95%-BI: 0,97-1,61). Het effect werd niet beïnvloed door de leeftijd. De ICS-groep laat verder een significante verbetering zien van de FEV₁ (n=7128; gemiddeld groepsverschil 110 ml; 95%-BI: 80 tot 140 ml) en andere longfunctieparameters. Daarnaast laat de ICS-groep minder ziekenhuisopnamen zien als gevolg van een longaanval (n=2.715; RR 3,33; 95 BI 1,02-10,94), minder astmasymptomen, minder onderbroken nachten, minder gebruik van noodmedicatie, hogere kwaliteit van leven, meer symptoomvrije dagen en meer tevredenheid onder ouders en dokters van patiënten zien ten opzichte van de LTRA-groep. De LTRA-groep heeft een hogere studie-uitval vanwege slechte astmacontrole (n= 7.669; RR 2,56; 95%-BI: 2,0 tot 3,3). De conclusie van dit onderzoek is dat ICS als monotherapie bij zowel volwassenen als kinderen (2-17 jaar) met persisterende astma effectiever is dan LTRA-monotherapie [Chauhan 2012].

ICS+LTRA vs. ICS

In 2017 publiceerden Chauhan et al. een Cochrane meta-analyse over het add-on-effect op veiligheid en effectiviteit van LTRA aan ICS bij volwassenen en adolescenten (15-79 jaar) met mild tot matig ernstig astma.

Zij includeerden 37 studies met in totaal 6.128 patiënten, waarbij de behandeling met ICS+LTRA vergeleken werd met behandelingen met ICS in uiteenlopende doseringen (budesonide 200 µg tot 1600 µg/dag, beclometason 400 µg tot 4000 µg/dag, fluticason 100-800 µg/dag. LTRA werden montelukast (n=24), zafirlukast (n=11) en pranlukast gebruikt in de onderzochte studies. De lengte van de studies varieerde van 4 weken tot 5 jaar.

De primaire uitkomst in de meta-analyse was longaanvallen waarvoor orale corticosteroiden nodig waren.

Secundaire uitkomsten waren longaanvallen waarvoor een ziekenhuisopname of SEH-bezoek nodig was, longfunctiewaarden, astmacontrole (astmasymptoomscore), bèta-2-gebruik, nachtelijke klachten, kwaliteit van leven en bijwerkingen. De toevoeging van een LTRA gaf een 50% verlaging van het aantal patiënten met een longaanval waarvoor orale corticosteroiden nodig waren ten opzichte van eenzelfde dosis ICS (RR 0,5; 95%-BI 0,29-0,86; 4 studies, n=815, redelijke kwaliteit van bewijs).

De ICS+LTRA vergeleken met een hoge dosering ICS laat geen significant verschil zien in het aantal longaanvallen (RR 0,90; 95% BI 0,58-1,39; n=1.779; 4 studies; redelijke kwaliteit van bewijs) Astma symptoom score gaf bij patiënten met ICS + LTRA een statistisch significante verbetering van de symptoomcontrole ten opzichte van patiënten met dezelfde ICS dosering, maar geen klinisch relevante verbetering (SMD -0,15, 95% BI -0,26 tot -0,05; I² = 0%; n= 1.386, 3 studies, hoge kwaliteit van bewijs). In de Cochrane review is één RCT geïncludeerd waarin kwaliteit van leven is onderzocht (n=325) en waar geen verschil werd gevonden (MD 0,08; 95%-BI -0,06 tot 0,22).

In de analyse naar bijwerkingen rapporteerden de onderzoekers een statistisch significant verschil bij het voorkomen van ernstige bijwerkingen in het voordeel van alleen ICS-gebruik ten opzichte van ICS+LTRA (RR 2,44, 95% BI 1,52 – 3,92; n=621, 2 studies). Analyse naar alle bijwerkingen toonde geen verschil in bijwerkingen tussen alleen ICS of ICS+LTRA (RR 0,95; 95% BI 0,83 – 1,08; n= 1.100, 6 studies) en ook niet voor specifieke bijwerkingen als hoofdpijn (RR 0,79; 95% BI 0,54 – 1,15; n= 1.140, 7 studies), misselijkheid (RR 1,32; 95% BI 0,59 – 2,97; n= 1.100, 6 studies) en verhoogde leverenzymen (RR 1,58; 95% BI 0,82 – 3,04; n=1.099 participants, 6 studies). Over mortaliteit is geen zekerheid. Zes studies rapporteerden samen één overlijden in de ICS+LTRA groep [Chauhan 2017].

ICS+LTRA vs. ICS+LABA

Chauhan et al. onderzochten in een andere Cochrane-review (18 RCT's, 7.208 deelnemers, waarvan 6.872 volwassenen en adolescenten en 336 kinderen (6-17 jaar) de effectiviteit en veiligheid van LTRA vs. LABA als add-on-medicatie aan een standaardbehandeling met ICS gedurende minimaal vier weken. Als mogelijke eindpunten werden het effect van LTRA en LABA op longaanvallen, longfunctie, astmasymptomen, kwaliteit van leven, nadelige gezondheidseffecten en de ziekenhuisopnames onderzocht. Het risico op longaanvallen (waarbij een orale corticosteroïd werd toegediend), was significant lager bij LABA+ICS dan bij LTRA+ICS (11% vs. 13%; RR 0,87; 95%-BI: 0,76-0,99, n=5.923 volwassenen en 334 kinderen).

De toevoeging van LABA aan ICS laat een statistisch sterkere verbetering van de longfunctie, de astmasymptomen, het noodmedicatiegebruik en de kwaliteit van leven zien, dan LTRA als add-on-therapie bij ICS. LTRA+ICS gaf minder ernstige bijwerkingen vergeleken met LABA+ICS (9 studies, 5.658 volwassenen, 630 kinderen; RR 1,33; 95%-BI 0,99-1,79, p=0,06). Dit effect was echter niet significant. LTRA scoorde tevens beter op de preventie van inspanningsgebonden astma, maar ook dit effect was statistisch net niet significant [Chauhan 2014]. Chauhan et al. concludeerden in 2014 dat de toevoeging van LABA aan ICS effectiever is dan LTRA aan ICS bij volwassen astmapatiënten die onvoldoende reageren op een lage dosis ICS [Chauhan 2014].

LTRA bij inspanningsastma

Hoewel het niet de voorkeur heeft kan LTRA ook overwogen worden bij inspanningsastma als SABA of LABA/ICS onvoldoende helpen. Bij astmapatiënten die langdurig sporten (> 3 uur) en meer dan eenmaal daags SABA of een LABA inhaleren, wordt het luchtwegverwijdend effect van bètamimetica na verloop van tijd mogelijk minder (tolerantieontwikkeling) [Dryden 2010, Edelman 2000, Inman 1996]. Bij inspanningsastma kan mogelijk dan als alternatief LTRA ingezet worden [Edelman 2000]. Montelukast moet ten minste 2 uur voor de aanvang van de training worden ingenomen voor een maximaal beschermend effect (tot aan 24 uur) [Parsons 2013]. Sterke evidence over de effectiviteit van LTRA bij inspanningsastma ontbreekt echter.

LTRA bij AERD/N-ERD

Montelukast lijkt vooral effectief te zijn bij astmapatiënten die ook bronchoconstrictie ervaren na gebruik van salicylaten; oftewel bij AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) / N-ERD (NSAID-exacerbated respiratory disease), zie noot [5] bij astma [GINA 2021]. Deze aanbeveling van GINA is gebaseerd op het onderzoek van Dahlen 2002 waar in een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek het effect van montelukast met placebo gedurende 4 weken werd vergeleken bij patiënten met AERD/N-ERD die al een medium of hoge dosering ICS gebruikten. Het toevoegen van montelukast aan normale en hoge dosering ICS laat bij deze groep astmapatiënten vaak een verbetering van longfunctie, minder astmasymptomen, en een betere kwaliteit van leven zien [Dahlen 2002, Obase 2005, Lee 2018]. Aan de door NSAID's/salicylaten geïnduceerde bronchusconstrictie ligt mogelijk een verhoging van de leukotriënenproductie door remming van de prostaglandinesynthese ten grondslag.

Contra-indicatie

Montelukast is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor LTRA [KNMP 2021, Calapai 2014; Minciullo 2004; Tayeb 2013]. Over het gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen zijn momenteel geen onderzoeksgegevens beschikbaar.

Veiligheid en bijwerkingen

De publicaties van verschillende klinische studies rapporteren dat montelukast goed verdragen wordt [Knorr 2001, Chauhan 2014, Chauhan 2017]. Afgelopen jaren kwam montelukast echter in opspraak vanwege de mogelijke neuropsychiatrische bijwerkingen. Eerder onderzoek laat tegenstrijdige resultaten zien voor neuropsychiatrische bijwerkingen. In 2009 eiste de US Food and Drug Administration een 'label change' met de melding van neuropsychiatrische bijwerkingen en in 2017 een 'boxed warning' met een waarschuwing voor depressie en suicide [FDA 2020]. Rapporten van post-marketing-surveillance suggereerden een mogelijke associatie tussen het LTRA-gebruik en het zelfmoordrisico bij adolescenten en jonge kinderen (6-11 jaar), maar recente studies hebben na correctie van mogelijke confounders geen associatie gevonden [GINA 2021, Goodwin 2003, Schumock 2012]. Aldea Perona et al. vonden dat deze bijwerkingen vooral optraden bij kinderen, en Ali et al. vonden dit niet bij kinderen [Aldea Perona 2016] [Al 2015]. De in 2020 door de FDA onderzoekers gepubliceerde studie is geen verhoogd risico van montelukast op depressie, zelfmoord of andere vormen van zelfbeschadiging bij patiënten zonder psychische klachten en/of aandoeningen in de voorgeschiedenis [Sansing 2021].

Het bijwerkingencentrum Lareb deed onderzoek naar bijwerkingen van montelukast in hun eigen database van meldingen en in de wereldwijde database tot en met 2016 [Haarman 2017]. Depressie was de meestgemelde bijwerking (reporting odds ratio (ROR) 6,93; 95% BI: 6,5-7,4) en agressie was de meestgemelde bijwerking bij kinderen (ROR, 29,77; 95% BI: 27,5-32,2). Hoofdpijn was de meestgemelde bijwerking in Nederland (ROR, 2,26; 95% BI: 1,61-3,19). Daarnaast werden nachtmerries ook vaak gemeld als bijwerking bij volwassenen en kinderen. Acht meldingen van allergische granulomatose (Churg-Straus syndroom) waren er in Nederland en 563 meldingen wereldwijd, maar een causaal verband met montelukastgebruik is niet vastgesteld. Dit post-marketing-surveillance onderzoek concludeert dat er wel ernstige bijwerkingen zijn bij het gebruik van montelukast en dat er veel neuropsychiatrische bijwerkingen zijn bij het gebruik van montelukast. De ROR's van neuropsychiatrische bijwerkingen in het onderzoek van Lareb zijn hoog. Deze wijzen op een relatie tussen montelukastgebruik en depressie, agressie, suïcidale gedachten, abnormaal gedrag en nachtmerries. Voorzichtigheid en evaluatie van de behandeling met montelukast blijft belangrijk. Voor de individuele patient kan een afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen van de behandeling met montelukast.

De SmPc en het Informatorium [KNMP 2021] beschrijven de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn infecties van de bovenste luchtwegen door bacteriën, schimmels of virussen. Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn koorts, hoofdpijn, huiduitslag, misselijkheid, braken, diarree en stijging van transaminasewaarden. Bij kinderen (1-10%) treden tevens dorst, hyperkinesie, astma, diarree en eczematieuze dermatitis op. De productinformatie van montelukast beschrijft (zeldzame) bijwerkingen zoals nachtmerries in de leeftijdsgroep jonger dan 5 jaar [GINA 2021]. Soms (0,1-1%) treden er overgevoelighedsreacties op, waaronder anafylaxie, duizeligheid, bewustzijnsdaling, insulteren en slaapproblemen (zoals abnormale dromen, slaapwandelen en slapeloosheid). Zeer zeldzame (< 0,01%) ernstige bijwerkingen zijn suïcidale neigingen en het Churg-Strauss-syndroom.

Conclusies:

- Montelukast heeft een beperkte plaats in de behandeling van astma.
- Houdt bij montelukast rekening met de mogelijke psychische bijwerkingen bij met name kinderen, en bij volwassen patiënten met een psychische klachten en/of aandoeningen in de voorgeschiedenis.

26. MOEILIK BEHANDELBAAR EN ERNSTIG ASTMA

Moeilijk behandelbaar astma

Er is sprake van moeilijk behandelbaar astma als de patiënt met hoog of gemiddelde dosering ICS gecombineerd met LABA:

- onvoldoende astmacontrole heeft [noot astmacontrole, noot astmavragenlijsten] en/of
- 2 of meer longaanvallen per jaar heeft waarvoor orale corticosteroïden (OCS) nodig zijn, of 1 of meer longaanvallen waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is [NVALT 2020; GINA 2021]

Bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma komt de astma niet onder controle. Dit kan het gevolg zijn van de ernst van de astma, maar ook van andere factoren zoals onvoldoende therapietrouw, niet juist geneesmiddelengebruik, psychosociale factoren, voortdurende blootstelling aan allergenen en prikkels, of onbehandelde of niet optimaal behandelde comorbiditeit.

Patiënten met moeilijk behandelbaar astma zijn in de regel onder behandeling bij een longarts of zijn bij een longarts geweest voor nadere diagnostiek. In de tweedelijnszorg (bij de longarts of expertisecentrum astma) zal de diagnose astma bevestigd worden, en zal er onderzoek gedaan worden naar co-morbiditeit en mogelijke verklaringen voor de moeilijk behandelbare klachten. Echter, de diagnose moeilijk behandelbaar astma wordt in de praktijk vaak onvoldoende of te laat vastgesteld [Menzies 2018]. Moeilijk behandelbaar astma wordt in de praktijk niet altijd herkend en erkend. Een juiste diagnostiek tezamen met een tijdige verwijzing is belangrijk voor de behandeling van patiënten met moeilijk behandelbaar astma [factsheet LAN ongecontroleerd en ernstig astma]. In een multicenter praktijkonderzoek kregen 1.299 patiënten met moeilijk behandelbaar astma (volgens de GINA 2010 criteria) medicatiebegeleiding en beoordeling, en optimalisatie van hun medicatie bij een eerste bezoek. Na 3 maanden wordt in een tweede bezoek nogmaals geëvalueerd. Bij het eerste bezoek was bij 86% van deze patiënten een aanpassing van de astmamedicatie nodig. Over het algemeen werd een vaste combinatie van een ICS+LABA (45%) gebruikt. Bij 14% was een inhalatie-instructie voldoende en was geen aanpassing van de medicatie nodig. Er werd ook gekeken naar eventuele comorbiditeit: bij 26% van de patiënten was er sprake van obesitas, bij 52% ging het om allergisch astma, en bij 10% van de patiënten was er sprake van overgevoeligheid voor NSAID. Bij het eerste bezoek was 53% van de patiënten therapietrouw en 51% gebruikte hun inhalator op de juiste manier. Bij het tweede bezoek na 3 maanden was de therapietrouw verbeterd bij 97% van de patiënten. Voor de mate van astmacontrole werd als maatstaf zowel de GINA 2010 criteria gebruikt alsook de ACT. De uitkomsten verschillen echter van elkaar. Zo is de astmacontrole op basis van de ACT bij 57% van de patiënten verbeterd; op basis van de GINA 2010 criteria was dit percentage echter 33%. Op basis van de GINA criteria 2010 was de astmacontrole bij het tweede bezoek bij 71% van de patiënten niet onder controle. Op basis van de ACT ging het om een percentage van 31% die hun astma niet onder controle heeft. Verschil tussen de GINA 2010 en de ACQ is dat GINA 2010 de longfunctie meeneemt, en de ACQ de astmacontrole vanuit het perspectief van de patiënt [Munoz-Cano 2017].

Ernstig astma

Niet alle patiënten met moeilijk behandelbaar astma hebben ernstig astma. Ernstig astma is een subpopulatie van moeilijk behandelbaar astma. De term ernstig astma is van toepassing wanneer de ernst van de astma het gevolg is van de astma op zich en niet verklaard wordt door andere factoren: patiënten die ondanks het optimaal behandelen van comorbiditeit en het zoveel mogelijk verwijderen van uitlokkende factoren, en onder optimale astmatherapie zijn, toch slecht gecontroleerd blijven [NVALT 2020]. De prevalentie van patiënten met ernstig astma wordt geschat op circa 5 tot 10%. In de werkelijkheid ligt de prevalentie mogelijk lager [Hekking 2015].

Binnen de groep van 'moeilijk behandelbaar astma' is pas sprake van 'ernstig astma' als:

- de diagnose astma objectief vastgesteld is;
- comorbiditeit zo goed mogelijk behandeld is;
- schadelijke omgevingsfactoren zo veel mogelijk verwijderd zijn;
- er goed gebruik van astmamedicatie plaatsvindt (juiste inhalatietechniek en therapietrouw);
- patiënten desondanks nog steeds last hebben van veel astmasymptomen en/of ≥ 2 astma-aanvallen bij > 6 maanden behandeling met hoge doses ICS en LABA [Hekking 2015] [Wark 2014].

In Nederland heeft 17% van de astmapatiënten moeilijk behandelbaar astma en 3,6% van alle astmapatiënten heeft ernstig astma [Hekking 2015].

Bij patiënten met ernstig astma zijn en blijven inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijdende medicatie de hoeksteen van de behandeling. Ondanks deze therapie bestaat bij deze patiëntengroep noodzaak voor aanvullende behandeling om voldoende astmacontrole en reductie van astma-aanvallen te bereiken. Een groot en groeiend aantal behandelingen, medicamenteus als ook niet-medicamenteus, is beschikbaar voor deze ernstig astmapatiënten. Hiervoor is het essentieel om het fenotype van de astma te bepalen om zo een gerichte behandeling te kunnen initiëren [NVALT 2020, Hekking 2015].

In aanvulling op de basisbehandeling, die bestaat uit hoog gedoseerde ICS met LABA, krijgen patiënten met ernstig astma aanvullende farmacotherapie. Aanvullende behandeling met de volgende medicatie kan overwogen worden: LTRA's (zie noot [25]), theofylline, ultrahoge doseringen ciclesonide (per inhalatie), anti-IgE of andere biologicals (zie noot [28]), LAMA, orale corticosteroiden (OCS), of macroliden. Ook niet-medicamenteuze aanvullende therapie is mogelijk, zoals longrevalidatie en hooggebergtebehandeling, bronchiale thermoplastiek (ablatie van de luchtwegen middels bronchoscoop), en bariatrische chirurgie (bij morbide obesitas) [NVALT 2020].

Conclusies:

- Er is sprake van moeilijk behandelbaar astma als de patiënt met hoog of gemiddelde dosering ICS gecombineerd met LABA onvoldoende astmacontrole heeft en/of 2 of meer longaanvallen per jaar heeft waarvoor orale corticosteroïden (OCS) nodig zijn, of 1 of meer longaanvallen waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is.
- Bij moeilijk behandelbaar astma komt de astma niet onder controle. Dit kan het gevolg zijn van de ernst van de astma, maar ook van andere factoren zoals niet goed gebruik van inhalatormedicatie, psychosociale factoren, voortdurende blootstelling aan allergenen of onbehandelde of niet optimaal behandelde comorbiditeit.
- Patiënten met ernstig astma zijn patiënten wiens astma ondanks het optimaal behandelen van comorbiditeit en het zoveel mogelijk verwijderen van uitlokkende factoren, en onder optimale astma therapie zijn, toch slecht gecontroleerd blijven. Aanvullende behandelingen met LTRA's, theofylline, ultrahoge doseringen ciclesonide, biologicals, LAMA, orale corticosteroïden of macroliden, kunnen – op advies van de longarts – aangewezen zijn.

27. THEOXYLLINE

Theofylline is een methylxanthine en zorgt door remming van fosfodiësterase (PDE)3 en antagonisme van de adenosine A1 en A2-receptor voor relaxatie van glad spierweefsel in de bronchiën. Theofylline is sinds begin 20e eeuw in gebruik voor de behandeling van astma en COPD. Het werd in de behandeling van astma gebruikt als bronchusverwijder, maar de relatief hoge dosis die nodig is voor bronchodilatatie is geassocieerd met ernstige bijwerkingen, waaronder hartritmestoornissen [Barnes 2013]. Door de komst van de bètamimetica aan het einde van de 20e eeuw en vanwege de bijwerkingen van theofylline, de nauwe therapeutische breedte, de matige effectiviteit en de vele geneesmiddelinteracties, wordt theofylline afgeraden bij astma [Barnes 2013, GINA 2021].

Theofylline heeft in lage concentraties (plasmaconcentratie <5 mg/l) een anti-inflammatoir effect. Het mechanisme hierachter is mogelijk de remming van PDE4 en histone deacetylase-2-activatie. Dit laatste mechanisme zou mogelijk een rol kunnen spelen bij het verminderen van corticosteroïd-resistentie in ernstig astma [Barnes 2013, Maciel 2010, Spina 2017]. Het kan worden overwogen bij ernstig astma wanneer men niet uitkomt met andere middelen. Theofylline wordt niet aangeraden als standaard aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma tenzij de effectiviteit in de individuele patiënt (al) is gebleken [NVALT 2020].

Conclusies:

- Door de komst van de bètamimetica en vanwege de ernstige bijwerkingen, de nauwe therapeutische breedte, de matige effectiviteit van theofylline en de vele geneesmiddelinteracties, wordt theofylline afgeraden bij astma en nog enkel overwogen bij ernstig, moeilijk behandelbaar astma in de tweede lijn.

28. MONOKLONALE ANTILICHAMEN

Monoklonale antilichamen (mAb) of biologicals hebben een plaats in de behandeling van ernstig astmapatiënten in stap 5 van de medicamenteuze behandeling. De mAb zijn geïndiceerd bij astmapatiënten met type 2 ontstekingsreactie en grijpen aan in dit ontstekingsproces (zie ook noot fenotyperingen bij astma). De mAb worden als add-on toegepast en zijn geen vervanging van ICS of luchtwegverwijders [NVALT2020, GINA 2021, Schoettler 2020].

Bij patiënten met type 2 astma activeren geïnhaleerde allergenen, virussen, bacteriën en andere prikkels het epitheel van de luchtwegen, wat vervolgens leidt tot activering van mediators, zoals thymus stromaal lymfopoëtiene (TSLP), en interleukines (IL) IL-25 en IL-33. Dit proces leidt vervolgens tot activering van IL-4, IL-5 en IL-13, wat kan resulteren in aantrekking en activering van basofielen, eosinofielen en mestcellen, uitscheiding van IgE door B-cellen, en activering van andere cellen in het epitheel van de luchtwegen en de gladde spieren. Dit kan resulteren in bronchoconstrictie, hyperreactiviteit van de luchtwegen, slijmproductie en remodelering ('remodeling') van de luchtwegen. Type 2 astma omvat zowel allergisch als niet-allergisch eosinofiel astma. Bij allergisch astma speelt het allergeenspecifiek, IgE-proces een belangrijke rol. Bij niet-allergisch eosinofiel astma spelen de T2-cytokinen een dominante rol. De beschikbare monoklonale antilichamen zijn gericht op IgE, IL-4R α , IL-5 en IL-13R α [NVALT 2020, Kuruvilla 2019] [Patel 2018].

Indicatie en keuze tussen verschillende mAb

Om te voorspellen of een astmapatiënt baat kan hebben bij de behandeling met een monoklonaal antilichaam is het mogelijk om het aantal eosinofielen in bloed of sputum, IgE in serum, en uitgeademd stikstofmonoxide (FeNO) te meten [Coumou 2018].

Bij bloed eosinofielen van meer dan 150 cellen/microL komt een ernstig astmapatiënt in aanmerking voor behandeling met een monokonaal antilichaam. Niet al deze patiënten reageren even succesvol op behandeling met monoklonale antilichamen. Sommigen reageren goed op een anti-IL-5 of anti IL-5-receptor, anderen veel beter op anti-IgE of een anti-IL-4Rα. Daarnaast zijn de beschikbare anti-IL-5/IL-5R-mAb (mepolizumab, reslizumab of benralizumab) niet uitwisselbaar. Het ontbreken van respons op één anti-IL-5(R) middel sluit een goede respons op een ander anti-IL-5(R) middel zeker niet uit. De respons op de verschillende mAb zijn niet met zekerheid te voorspellen met biomarkers bij de individuele patiënt. Wel kan de voorschrijver een keuze maken op basis van parameters en met het middel van voorkeur de behandeling starten [NVALT 2020, GINA 2021, Farne 2017, Edris 2019].

Anti IgE (omalizumab) is eerste keuze als de patiënt ook allergeenafhankelijke symptomen heeft, de astma begonnen is voor het 18de jaar en de uitgeademde FeNO hoog is (>20 ppb). Bij patiënten met ook atopische dermatitis, neuspoliepen en waarbij de uitgeademde FeNO hoog is (>25 ppb), heeft anti-IL4Rα (dupilumab) de voorkeur. Bij patiënten met zeer veel eosinofielen in het bloed; >300 cellen/microL zonder OCS of bij >150 cellen/microL met OCS, én frequente longaanvallen, neuspoliepen en ontstaan van astma na het 18de levensjaar, heeft behandeling met een anti-IL-5 of anti-IL-5-receptor mAb de voorkeur [NVALT 2020, GINA2021, Carr2018, Lim 2018, Chung 2019]. Zie voor indicatiestelling ook tabel C.

De uiteindelijke keuze van het monokonaal antilichaam hangt af van het klinisch beeld, de aard van de inflammatie, de frequentie van toediening, de wens van de patiënt en de mogelijkheden voor zelftoediening. De verschillende productkenmerken van de mAb staan beschreven in tabel C. De indicatiestelling voor behandeling met mAb vindt bij voorkeur plaats in, of in nauw overleg met, een kennis- of behandelcentrum voor patiënten met ernstig astma [NVALT 2020, GINA 2021].

Effectiviteit en evaluatie [zie tabel D]

In klinische studies, real-life studies en klinische ervaringen lijkt 60 tot 80% van de behandelde patiënten een goede respons te hebben op behandeling met een mAb. Zie tabel A voor de waargenomen effectiviteit in klinische studies. Het effect van de behandeling met een mAb moet na 4 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Het besluit om de behandeling te continueren wordt gebaseerd op zowel objectieve metingen alsook een subjectieve beoordeling. Er is nog geen eenduidigheid hoe de respons gedefinieerd dient te worden, maar meegenomen wordt de OCS-dosering, frequentie van longaanvallen, astmacontrole, kwaliteit van leven en longfunctie. Bij onvoldoende effect kan gewisseld worden naar een ander type 2 mAb, waarna het effect opnieuw na 4 tot 6 maanden dient te worden geëvalueerd. Als er geen alternatief mAb beschikbaar is, kan de proefperiode worden verlengd tot maximaal 1 jaar voor een mogelijk later optredende respons [NVALT 2020, GINA 2021].

Duur van de behandeling

Bij omalizumab kan de behandeling mogelijk na 5 jaar gestopt worden [Nopp 2010, Ledford 2017]. In twee studies bleek dat na stoppen iets meer dan de helft van de patiënten geen astma-aanval meer kreeg. Een subanalyse in de studie van Ledford liet zien dat de patiënten, die ten tijde van het stoppen van de omalizumab hoge eosinofielen in het bloed hadden (> 300 cellen per microL), een hogere kans hadden om een astma-aanval te krijgen. Bepalen van bloedeosinofielen zou kunnen helpen bij de selectie van patiënten die na 5 jaar kunnen stoppen [NVALT 2020]. Na onderbreken of staken van omalizumab dient de dosisbepaling bij hervatten gebaseerd te zijn op de IgE-serumconcentratie, gemeten bij bepaling van de initiële dosis. Als de behandeling 1 jaar of langer is gestaakt dan dient de IgE-serumconcentratie opnieuw te worden bepaald. Stoppen van de behandeling met biologicals is risicovol. Uit de verschillende onderzoeken bleek dat bij de meeste patiënten na staken van de behandeling de astmaklachten toenemen en het aantal longaanvallen toeneemt. Dit is niet het geval bij alle patiënten [Moore 2021, Haldar 2014]. In observationeel database onderzoek bleek het aantal ernstige longaanvallen tussen stoppers en blijvende behandeling met biologicals klein [Jeffery 2021]. GINA schrijft daarom dat, bij effectieve behandeling van minimaal 12 maanden en bij de afwezigheid van prikkels, in individuele gevallen de longarts en de patiënt in overleg op proef kunnen stoppen [GINA 2021]. Hierbij worden de risico's afgewogen alsook de voor- en nadelen. Zo kan het zijn dat de twee- of vierwelijkse injecties als belastend worden ervaren door de patiënt.

Contra-indicaties

Omalizumab kan indirect de werkzaamheid van geneesmiddelen voor de behandeling van worm- of andere parasitaire infecties verminderen, omdat IgE betrokken kan zijn bij de immunologische respons tegen sommige worminfecties. Er zijn van de mAb geen klinisch relevante interacties of contra-indicaties gemeld.

Tijdens de therapie met mAb wordt aangeraden om alleen geïnactiveerde of niet-levende vaccins toe te dienen [KNMP 2021].

Veiligheid en bijwerkingen

In de klinische studies werd de behandeling met de mAb over het algemeen goed verdragen en waren de gerapporteerde bijwerkingen vergelijkbaar met placebo. Wel is er bij toediening risico op een anafylactische reactie en zal de patiënt zeker de eerste toedieningen in het ziekenhuis krijgen. Daarnaast zijn vooral lokale bijwerkingen op de prikplaats gemeld. Bij omalizumab, mepolizumab, benralizumab en dupilumab zijn als bijwerking nasofaryngitis gemeld. Bij 1% van de patiënten met reslizumab steeg de serumcreatinekinasewaarde [NVALT 2020, GINA2021, Agache2020, McGregor 2019].

Tabel C: Kenmerken verschillende mAb geregistreerd voor de behandeling van ernstig astma bij volwassenen [NVALT 2020, IM2021, Menzella 2009, Menzella 2020, Patel, 2018, Agache 2020, Donovan 2020, McGregor 2019, Bousquet 2004]

	Werkingsmechanisme	Indicatie	Verpakking en toedieningsvorm	Frequentie en wijze van toedienen
omalizumab (Xolair®)	Anti-IgE; voorkomt dat IgE zich bindt aan de receptor op mestcellen en basofielen	Ernstig allergisch astma met sensitisatie huidtest en IgE 30–1500 IE/ml* vanaf 6 jaar	poeder voor injectievloeistof 150 mg	75–600 mg subcutaan per keer in 1 tot 4 injecties elke 2 of 4 weken. De dosis en de doseringsfrequentie worden bepaald door het lichaamsgewicht, en door de serumconcentratie totaal IgE gemeten voor de start van de behandeling, zie hiervoor de SmPC van Xolair®. Na 16 weken moet de effectiviteit worden beoordeeld.
		voorspeller responder**: - allergische symptomen - diagnose astma <18 jaar - bloed eo's >260 cellen/ μ l ++ - FeNO >20 ppb +	wegwerpspuit 75 en 150 mg toediening mogelijk door patiënt thuis*	
mepolizumab (Nucala®)	Anti-IL-5; bindt aan IL-5 ligand; voorkomt dat IL-5 aan de receptor bindt	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's cellen/ μ l >300 of >150 bij OCS*) vanaf 6 jaar	poeder voor injectievloeistof 100 mg	
		Voorspeller responder**: - hoge bloed eo's +++ - frequente longaanvallen +++ - neuspoliepen ++ - diagnose astma \geq 18 jaar ++	voorgevulde pen 100 mg toediening mogelijk door patiënt thuis*	100 mg subcutaan eens per 4 weken
reslizumab (Cinqaero)	Anti-IL-5; bindt aan IL-5 ligand; voorkomt dat IL-5 aan de receptor bindt	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's cellen/ μ l >400 of >150 bij OCS*) Vanaf 18 jaar	concentraat voor oplossing voor infusie 10 mg/ml. 25 en 100 mg injectieflacons	
		voorspeller responder**: - hoge bloed eo's +++ - frequente longaanvallen +++ - neuspoliepen ++ - diagnose astma \geq 18 jaar ++		3 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus eens per 4 weken

benralizumab (Fasenra®)	Anti-IL-5; bindt aan IL-5-receptor; veroorzaakt apoptose van eosinofielen en basofielen	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's ceel/ μ l >300 of >150 bij OCSo*) Vanaf 18 jaar	voorgevulde spuit 30 mg toediening mogelijk door patiënt thuis ^x	30 mg subcutaan elke 4 weken gedurende de eerste 3 giften, daarna 30 mg elke 8 weken
		voorspeller responder ^{**} : - hoge bloed eo's +++ - frequente longaanvallen +++ - neuspoliepen ++ - diagnose astma \geq 18 jaar ++	voorgevulde pen 30 mg toediening mogelijk door patiënt thuis ^x	
dupilumab (Dupixent®)	Anti-IL-4R; bindt aan IL-4-receptor; blokkeert signalering van IL-4 en IL-13	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's cellen/ μ l >150 en/of FeNO >25ppb*) Vanaf 12 jaar ~	Voorgevulde pen 200 en 300 mg toediening mogelijk door patiënt thuis ^x	startdosis 400 mg en vervolgens 200 mg elke 2 weken subcutaan; bij gebruik van orale corticosteroiden of bij comorbide matig tot ernstig constitutioneel eczeem, startdosis 600 mg en vervolgens 300 mg elke 2 weken subcutaan
		voorspeller responder ^{**} : - hoge bloed eo's +++ - hoge FeNO +++ - neuspoliepen ++ - atopische dermatitis ++		

^{**} gesuggereerde waarde vanuit literatuur en richtlijnen, niet absolute indicatie vanuit SmPC.

^x toediening door patiënt in thuissituatie mogelijk mits de patiënt juist geïnstrueerd is en in staat is tot zelftoediening.

~. bij kinderen vanaf 6 jaar geregistreerd voor ernstig constitutioneel eczeem.

* OCSo = oraal corticosteroid onderhoudsbehandeling.

^{**} Voorspeller responder: welke factoren goede respons voorspellen (+ = geringe kans, ++ = aanzienlijke kans, +++ = hoge kans)

NB: geneesmiddelinformatie is voortdurend aan veranderingen onderhevig. Voor actuele informatie zie de KNMP Kennisbank/Informatorium [KNMP 2021].

Tabel D: Effectiviteit van verschillende monoklonaal antilichaam therapieën voor ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassenen, geobserveerd in clinical trials [NVALT 2020, Agachte 2020, McGregor 2019]

mAb	Astma-longaanvallen reductie	Longfunctie	Corticosteroid gebruik	Astmacontrole (t.o.v placebo)	Kwaliteit van leven (t.o.v. placebo)
omalizumab [Hanania 2011]	25%	minimaal	verlaging ICS gebruik	geen verschil in ACQ	significante verbetering maar niet klinisch relevant, gemeten met AQLQ
mepolizumab [Bel 2014, Ortega 2014, Chupp 2017]	ca. 50%	inconsistent	verlaging dosering OCS; OR 2,39 (95%CI 1,25-4,56) [Bel 2014]	significante verbetering gemeten met ACQ5, maar één studie (van de 3) heeft een klinisch relevante verbetering gemeten: (MD -0,52 punten (-0,87 tot -0,17) [Bel 2014]	significante en klinisch relevante verbetering, gemeten met SGRQ [Bell 2014, Ortega 2014, Chupp 2018]

reslizumab [Castro 2011]	ca. 50-60%	verbetering	geen gegevens voor indicatie ernstig astma	significante verbetering gemeten met ACQ, maar niet klinisch relevant (MD -0,26 (-0,36 tot -0,16) uit meta-analyse [Li 2017])	significante verbetering maar niet klinisch relevant, gemeten met AQLQ
benralizumab [Bleecker 2016]	ca. 25-60%	verbetering	verlaging totaal gebruik OCS en 50% staken onderhoud OCS	significante verbetering met ACQ-6, maar niet klinisch relevant. Bij OCS-afhankelijk astma wel klinisch relevante verbetering in ACQ-6: -0,55 (-0,23 tot -0,86) [Nair 2017]	significante verbetering maar niet klinisch relevant, gemeten met AQLQ
dupilumab [Castro 2018]	ca. 50-60%	verbetering	verlaging totaal gebruik OCS en 50% staken onderhoud OCSx	significante verbetering met ACQ-5. Niet klinisch relevant bij dosering 200mg/2 weken. Wel klinisch relevant bij 300mg/2 weken én >300 eos/microL (MD -0,55 (-0,90 tot -0,20) [Wenzel 2016] en (MD -0,47 (-0,76 tot -0,18) [Rabe 2018])	significante verbetering, gemeten met AQLQ. In subgroep bij >300 eos/microL score AQLQ hoger en klinisch relevante verbetering

Conclusie:

- Monoklonale antilichamen (mAb) of biologicals hebben een plaats in de behandeling van ernstig astmapatiënten, in stap 5 van de medicamenteuze behandeling.
- De mAb zijn geïndiceerd bij astmapatiënten met type 2 ontstekingsreactie en grijpen aan in dit ontstekingsproces.
- De mAb worden als add on toegepast en zijn geen vervanging van ICS of luchtwegverwijders.
- De uiteindelijke keuze van het monoklonaal antilichaam hangt af van het klinisch beeld, de aard van de inflammatie, de frequentie van toediening, de wens van de patiënt en de mogelijkheden voor zelftoediening.
- Het effect van de behandeling met een mAb moet na 4 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Het besluit om de behandeling te continueren wordt gebaseerd op zowel objectieve metingen alsook subjectieve beoordeling. Er is nog geen eenduidigheid hoe een respons gedefinieerd dient te worden, maar meegenomen wordt de OCS-dosering, astma-aanval frequentie, astmacontrole, kwaliteit van leven en longfunctie.

29. AFBOUWEN ICS

De invloed op de astmacontrole wanneer inhalatiemedicatie afgebouwd wordt, is in diverse studies en reviews onderzocht. Hierbij kunnen verschillende manieren van afbouwen onderscheiden worden.

Verminderen ICS-dosering

Het risico op een longaanval na het verminderen van de onderhoudsdosering ICS is onderzocht in een systematische review van RCT's (n=6). De populaties waren patiënten met stabiel astma (gedurende ≥ 4 weken). Het bleek dat het relatieve risico op een longaanval gelijk was voor de groep die ICS-dosering verminderde, vergeleken met de groep die de ICS-dosering continueerde bij een gemiddelde follow-up van 22 weken. De auteurs concludeerden dat hiermee de huidige richtlijnen ondersteund worden, die adviseren om de ICS-dosering met 25-50% te verminderen na een periode van stabiel astma [Hagan 2014].

In een retrospectieve studie (n=26.292 patiënten) is onderzocht wat de langetermijntuitkomsten zijn van het afbouwen van astmamedicatie bij stabiel astma. De definitie voor afbouwen was een vermindering van $\geq 50\%$ van de onderhoudsdosering ICS. De primaire uitkomst was de tijd tot de eerste longaanval na het afbouwen van de onderhoudsdosering. Het bleek dat 52% van de studiepopulatie een longaanval had in de 24 maanden volgend op het afbouwen. 7% moest hiervoor naar de eerste hulp of kreeg een ziekenhuisopname vanwege de longaanval. Binnen 2 jaar na het afbouwen bleek 32% van de populatie een longaanval te hebben. Hoe langer de astmapatiënt stabiel was alvorens afgebouwd ging worden, hoe kleiner het risico op een longaanval: 44% bij < 4 maanden stabiel astma, 30% bij 8-11 maanden en 21% ($p < 0,001$) vanaf 12 maanden stabiel astma [RANK 2015].

Afbouwen naar 'zo nodig' of 'intermitterend' ICS-gebruik

In een systematische review en meta-analyse zijn de effecten onderzocht van het afbouwen van onderhoudsdosering ICS naar 'zo nodig'-gebruik van ICS bij patiënten met goede astmacontrole. Na uitgebreide screening van publicaties (n=3.025) bleken slechts 2 studies (RCT's) geïncludeerd te kunnen worden. Er kon vanwege onvoldoende bewijs geen conclusie getrokken worden ten aanzien van het risico op longaanvallen tussen continu en 'zo nodig'-gebruik van ICS (follow-up was 6 tot 10 maanden). Daarentegen was er wel bewijs dat de groep die ICS niet had afgebouwd meer symptoomvrije dagen bleek te hebben dan de groep die was afgebouwd naar 'zo nodig'-gebruik (standaard gemiddeld verschil = 0,26; 95%-BI: 0,02-0,49; $p=0,03$) [Gionfriddo 2015]. De auteurs geven echter aan dat het niet duidelijk is in hoeverre deze bevinding klinisch relevant is.

Een belangrijk vraagstuk is of ICS intermitterend dan wel continu gebruikt dienen te worden door astmapatiënten. In 2013 is hierover een Cochrane-review verschenen, waarbij zowel kinderen als volwassenen met persisterend astma (n=1.211, follow-up 12-52 weken) werden meegenomen. Er werden 6 RCT's geïncludeerd: twee trials betroffen kinderen die nog niet naar school gingen, twee trials betroffen naar schoolgaande kinderen en twee trials volwassenen. De primaire uitkomst was het risico op longaanvallen, waarbij behandeling met een stootkuur van orale corticosteroïden nodig is. Uit de resultaten lijkt intermitterend gebruik van ICS even effectief te zijn op de primaire uitkomst als continu gebruik, maar de kwaliteit van dit bewijs is zo laag dat de onderzoekers hierover geen uitspraak willen doen. Ten aanzien van de secundaire uitkomsten zoals longfunctie, luchtweginflammatie, astmacontrole en het gebruik van luchtwegverwijders, bleek dagelijks ICS-gebruik echter superieur te zijn aan intermitterend gebruik [Chauhan 2013].

Stoppen met ICS-gebruik

Het risico op een longaanval na het stoppen met laag gedoseerde ICS is eveneens onderzocht in een systematische review van RCT's (n=7). De onderzochte populaties waren patiënten met stabiel astma (gedurende ≥ 4 weken). Na een gemiddelde follow-up van 27 weken bleek dat het relatieve risico op een longaanval hoger was in de groep die gestopt was met ICS, dan in de groep die ICS-gebruik continueerde (RR=2,35; 95%-BI: 1,88-2,92; $p < 0,001$). Tevens was in de stopgroep een afname van het FEV1 en een toename van de astmasymptomen. De conclusie van deze review is dat astmapatiënten bij wie de klachten stabiel zijn op een onderhoudsdosering ICS, beter niet kunnen stoppen met ICS [Rank 2013].

Stoppen met LABA bij LABA/ICS-behandeling

In een Cochrane-review is onderzocht wat het effect is van het stoppen van LABA versus het continueren van LABA, in combinatie met een ICS-behandeling bij volwassen astmapatiënten met stabiel astma. Er werden 5 RCT's (n=2781) geïncludeerd met een studieduur tussen de 12 en 24 weken. Tussen de studies verschilden de definities van 'stabiel astma', en het meeste bewijs was matig van kwaliteit.

De auteurs concluderen dat het niet zeker is of het stoppen met LABA het risico op een longaanval verhoogt (OR=1,74; 95%-BI: 0,83-3,65). En alhoewel het stoppen met LABA een verslechtering gaf van de scores op de astma control questionnaire (ACQ) en op de astmagerelateerde kwaliteit van leven, leverde dit onvoldoende bewijs om aan te tonen of dit een effect had op ernstige bijwerkingen of ernstige longaanvallen (resultierend in een ziekenhuisopname). Hiervoor zijn langer durende studies nodig [Ahmad 2015].

Er is getracht een vergelijkbare Cochrane-review uit te voeren voor kinderen (< 18 jaar) met stabiel astma, maar er blijken geen studies te zijn die het discontinueren van LABA bij ICS-behandeling bij deze populatie onderzocht hebben. De auteurs concluderen dat het teleurstellend is dat zo'n belangrijk onderwerp niet onderzocht is en ze pleiten voor een langdurende (> 6 maanden) RCT die groot genoeg is om kinderen van diverse leeftijden te includeren [Kew 2015b].

GINA 2021 adviseert om bij het afbouwen van ICS/LABA-doseringen de ICS component te verminderen en de LABA-behandeling te continueren (zie tabel E).

Afbouw adviezen in diverse richtlijnen

In verschillende astmarichtlijnen wordt geadviseerd om de ICS-onderhoudsbehandeling bij astmapatiënten af te bouwen als ten minste 3 maanden de astmasymptomen onder controle zijn en de longfunctie stabiel is. In geval van risicofactoren voor longaanvallen of blijvende luchtwegobstructie wordt aangeraden alleen onder nauwgezette supervisie af te bouwen. In de GINA-richtlijn wordt geadviseerd om af te bouwen naar de laagst mogelijke dosis, die zowel de symptomen als de longaanvallen onder controle houdt: per interval van 3 maanden kan de ICS-dosering verlaagd worden met 25-50%. Er wordt afgeraden om de ICS compleet te stoppen, tenzij dit tijdelijk nodig is om de astmadiagnose te bevestigen. Bij het afbouwen van ICS/LABA-doseringen wordt de ICS-component verminderd en de LABA-behandeling gecontinueerd. Het tijdstip van afbouwen dient goed gekozen te worden, dus niet bij een luchtweginfectie, tijdens een reis/vakantie of zwangerschap [GINA 2021]. In tabel E worden handvaten gegeven voor het afbouwen.

Tabel E (bron: GINA 2021: box 3-7): Afbouwen onderhoudsmedicatie bij goede astmacontrole afgeleid van GINA guideline)

Huidige astma onderhoudsmedicatie en dosering	Afbouwopties (per interval van 3 maanden)
ICS/LABA afbouwen	
<ul style="list-style-type: none"> Matig tot hoge dosis ICS/LABA (als onderhoudsmedicatie) 	<ul style="list-style-type: none"> Continueer de combinatie ICS/LABA waarbij de ICS dosis met 50% verminderd wordt. Het stoppen van de LABA geeft aanzienlijk meer kans op verslechtering van de astma.
<ul style="list-style-type: none"> Medium dosering ICS/LABA (als 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie) 	<ul style="list-style-type: none"> Bouw af naar lage dosering ICS/LABA (als 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie).
<ul style="list-style-type: none"> Lage dosering ICS/LABA (als 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie) 	<ul style="list-style-type: none"> Verminder ICS/LABA tot 1x daags als onderhoudsmedicatie en continueer met 'zo nodig' ICS/LABA.
<ul style="list-style-type: none"> Lage dosis ICS/LABA (als onderhoudsmedicatie) 	<ul style="list-style-type: none"> Verminder ICS/LABA tot 1x daags. Het stoppen van de LABA geeft aanzienlijk meer kans op verslechtering van de astma.
ICS afbouwen	
<ul style="list-style-type: none"> Matig tot hoge dosis ICS 	<ul style="list-style-type: none"> Verminder de ICS-dosis met 50%.
<ul style="list-style-type: none"> Lage dosis ICS 	<ul style="list-style-type: none"> Ga over op 1x daagse dosering ICS (budesonide, ciclesonide, mometason) [Masoli 2004, Boulet 2006].
ICS of LTRA stoppen	
<ul style="list-style-type: none"> Lage dosis ICS 	<ul style="list-style-type: none"> Verminder ICS tot 1x daags. Ga over op 'zo nodig' ICS/formoterol (overweeg 'zo nodig' ICS bij 'zo nodig' SABA als alternatief). Het volledig stoppen met ICS wordt niet geadviseerd bij volwassenen met een verhoogd risico op longaanvallen.

Conclusies:

- Bij astmapatiënten die minimaal 3 maanden hun astma onder controle hebben en een stabiele longfunctie hebben, kan geadviseerd worden om de onderhoudsmedicatie af te bouwen. Per 3 maanden kan de ICS-dosering met 25-50% verlaagd worden tot een dosering waarbij de astma stabiel is/blijft.
- Het risico op een longaanval lijkt kleiner – na dosisvermindering van de ICS – naarmate de voorafgaande periode van astmastabiliteit langer is.
- Het dagelijks gebruik van (lage doses) ICS is gunstiger ten aanzien van longfunctie, luchtweginflammatie, astmacontrole en het gebruik van luchtwegverwijders, dan het intermitterend gebruik van ICS.

- Het geheel stoppen van ICS-gebruik bij stabiel astma geeft een verhoogd risico op longaanval en een toename van de astmasymptomen. Het volledig stoppen met ICS wordt daarom niet geadviseerd bij volwassenen die een verhoogd risico op longaanvallen hebben.
- Bij het afbouwen van ICS/LABA-doseringen wordt de ICS-component verminderd en de LABA-behandeling gecontinueerd, of wordt er overgestapt naar een minder frequente ICS/LABA-dosering.
- Door gebrek aan voldoende onderzoek kan er geen conclusie getrokken worden ten aanzien van het effect van overstappen van ICS op een LTRA.

30. ANTICHOLINERGICA (SAMA, LAMA)

Parasympatholytica worden ook wel anticholinergica of muscarinereceptorantagonisten genoemd. Ze remmen in de luchtwegen de effecten van acetylcholine door een competitieve blokkade van de muscarine M3-receptoren, wat leidt tot relaxatie van de gladde spieren en bronchodilatatie [KNMP 2021]. De in Nederland voor astma geregistreerde parasympatholytica zijn ipratropium, tiotropium en de combinatie glycopyrronium met indacaterol/mometason. Ipratropium is een kortwerkend parasympatholyticum, kortweg SAMA (short-acting muscarinic antagonist). Na inhalatie treedt de werking binnen 15 minuten in en houdt 4-6 uur aan. Tiotropium is een long-acting muscarinic antagonist, ofwel LAMA. De werking treedt binnen 30 minuten in en houdt langer dan 24 uur aan [KNMP 2021]. De LAMA's aclidinium en umeclidinium zijn alleen geregistreerd voor de behandeling van COPD [KNMP 2021]. Patiënten met Astma COPD Overlap (ACO) kunnen, naast astmamedicatie, ook baat hebben bij langwerkende muscarine-antagonisten [GINA 2021].

Ipratropium wordt bij ernstige longaanvallen bij volwassenen en bij ernstige longaanvallen met alarmsymptomen bij kinderen toegepast [noot longaanval] [KNMP2021, NHG astma 2020].

Tiotropium is de enige enkelvoudige LAMA die geregistreerd is voor de onderhoudsbehandeling van astma. De andere langwerkende LAMA-preparaten enkelvoudig of in combinatie met een ICS en/of LABA zijn niet geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma en worden ook niet als optie in de vigerende richtlijnen vermeld. In stap 3 van het astmabeleid bij volwassenen (zie module 1) kan aan de onderhoudsbehandeling met ICS+LABA, tiotropiumbromide toegevoegd worden [NHG astma 2020, GINA 2021].

Effectiviteit

SAMA vs. placebo en SAMA+SABA vs. SABA

In een Cochrane systematische review en meta-analyse uit 2004 (13 onderzoeken, n=205) werd het gebruik van parasympatholytica bij volwassen astmapatiënten vergeleken met een placebo. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken was beperkt. In deze onderzoeken werd een veelheid aan uitkomstmaten bestudeerd. De meta-analyse van de data werd beperkt tot 3 onderzoeken met 59 patiënten. Op de uitkomstmaten symptoomscore, patiëntvoorkeuren, uitval en bijwerkingen werd geen verschil aangetoond tussen ipratropium en placebo. Bij de uitkomstmaat PEF (peak expiration flow) was er wel een significant verschil tussen ipratropium en placebo, het gemiddelde verschil was 14,4 l/min (95%-BI 7,7 tot 21,1). Dit is klinisch niet relevant. De uitkomstmaat FEV1 is in dit onderzoek niet onderzocht. In de Cochrane-review werd tevens het effect van de combinatie van een SAMA+SABA vergeleken met een SABA (short-acting bèta-agonist) alleen. In de 9 geïncludeerde studies met in totaal 440 astmapatiënten werd geen significant verschil gevonden op astmasymptoomscores en PEF-waarden tussen de twee verschillende groepen. De kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken is volgens Westby et al. niet voldoende om een gefundeerde conclusie te trekken over het effect van kortwerkende muscarine-antagonisten bij astma [Westby 2004].

LAMA

Tiotropium wordt aangeraden in combinatie met ICS/LABA, waarbij de astmacontrole met alleen ICS/LABA onvoldoende is. De toegevoegde effectiviteit in klinisch onderzoek van deze triple therapie is twijfelachtig en gering. Daarom wordt tiotropium alleen aangeraden:

- vanaf stap 3 als mogelijk alternatief voor LABA;
- vanaf stap 4 als add on als de astma onvoldoende onder controle is met goed gebruik van ICS/LABA in voldoende hoge dosering.

ICS+LAMA versus monotherapie ICS

In een Cochrane-review is onderzocht wat het effect is van het toevoegen van een LAMA aan een behandeling met ICS versus monotherapie met ICS (in vergelijkbare doses) bij volwassenen met astma, waarbij de astma niet goed onder controle is.

Er werden 5 studies geïncludeerd (n=2.563, gemiddelde leeftijd 41-48 jaar), waarbij de studieduur varieerde van 12 tot 52 weken. Uit de analyse bleek dat het aantal longaanvallen (waarbij orale corticosteroïden – OCS – nodig waren) lager was in de groep die LAMA als toevoeging aan ICS kreeg, dan in de groep die dezelfde dosis ICS kreeg als monotherapie (OR=0,65; 95%-BI: 0,46-0,93. 4 studies, bewijs van hoge kwaliteit). Dit komt erop neer dat – over een periode van 21 weken – per 1.000 patiënten er 27 mensen minder een longaanval hebben indien LAMA toegevoegd wordt aan een ICS-therapie. Ernstige bijwerkingen en longaanvallen waarvoor ziekenhuisopname vereist is, kwamen zelden voor, en de effecten waren te onnauwkeurig om duidelijke conclusies te kunnen trekken. De auteurs concluderen dat bij volwassenen die ICS zonder LABA gebruiken, de toevoeging van LAMA resulteert in een afname van het aantal longaanvallen waarbij OCS-behandeling nodig is, en in een verbetering van de longfunctie. Het blijft onduidelijk of de toevoeging van LAMA zeldzame ernstige bijwerkingen geeft, en of het effect heeft op longaanvallen waarvoor een ziekenhuisopname vereist is. Hiervoor zijn langer durende onderzoeken nodig (tot 52 weken) [Anderson 2015]. Ook in een recentere systematische review en meta-analyse (15 RCT's, n=7.122), waarin toevoeging van LAMA werd vergeleken met een placebo en met toevoeging van LABA (zie verderop), is gevonden dat toevoeging van LAMA, vergeleken met toevoeging van een placebo aan ICS, een significante risicoreductie op longaanvallen heeft waarbij orale corticosteroïden – OCS – nodig waren (RR, 0,67 [95%-BI, 0,48 tot 0,92]; RD -0,02 [95%CI, -0,04-0,00] [Sobieraj 2018].

ICS+LAMA vs. ICS-dosisverhoging

In een andere Cochrane-review is onderzocht wat het effect is van een toevoeging van LAMA aan ICS versus dosisverhoging van ICS bij volwassenen met astma. Slechts een RCT (n=210, cross over design, 14 weken behandeling) bleek geïncludeerd te kunnen worden: hierbij werd het toevoegen van tiotropium vergeleken met oplopende doseringen beclomethason.

De verschillen tussen de beide behandelingen waren te klein of te onnauwkeurig om een voorkeur voor een van beide behandelingen te kunnen uitspreken. De auteurs concluderen dat hiervoor langer durende RCT's nodig zijn met twee ICS-groepen (in plaats van cross over) [Evans 2015].

ICS+LAMA vs. ICS+LABA

In een Cochrane systematische review en meta-analyse uit 2015 van Kew et al. werden vier onderzoeken geïncludeerd met in totaal ongeveer 2.000 patiënten die onvoldoende reageren op monotherapie met inhalatiecorticosteroïden (ICS) (looptijd 14-24 weken). Er werd gekeken naar het add-on effect van LAMA (tiotropium vernevelvloeistof) in vergelijking met LABA (salmeterol). Er werd geen significant verschil gevonden in het aantal longaanvallen (gemeten middels inname van orale corticosteroïden) tussen de beide groepen, maar de betrouwbaarheid van de uitkomst is laag door de onderlinge verschillen in uitkomsten tussen de studies. De kwaliteit van bewijs op ernstige bijwerkingen was laag vanwege de lage incidentie van ernstige bijwerkingen. De patiënten met ICS+LAMA scoorden net iets slechter op kwaliteit van leven (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) en astmacontrole (Asthma Control Questionnaire, ACQ). De resultaten zijn statistisch significant en de kwaliteit van het bewijs is hoog, maar door de kleine verschillen niet klinisch relevant. Er werd een klein voordeel gemeten op de FEV1-waarde in het voordeel van LAMA ten opzichte van LABA (MD 0,05 L, 95%-BI 0,01-0,09; n=1.745, 4 studies). De onderlinge verschillen tussen de studies waren echter groot en het is onduidelijk of de resultaten klinisch relevant zijn. De auteurs concluderen dat vanwege de lage bewijslast van de gunstige effecten van LAMA+ICS in vergelijking met LABA+ICS en de veel grotere bewijslast van LABA vs. placebo bij patiënten die onvoldoende reageren op ICS, er vooralsnog geen reden is om aan te nemen dat LABA vervangen kan worden door LAMA als add-on-therapie bij astma die niet onder controle is op ICS [Kew 2015a]. Ook in een recentere systematische review en meta-analyse waarin 15 RCT's (N=7.122) geïncludeerd werden, was de conclusie dat toevoeging van LAMA geen significante verbetering gaf in het aantal longaanvallen (RR, 0,87 [95%CI, 0,53-1,42]; RD, 0,00 [95%-BI, -0,02-0,02] [Sobieraj 2018].

In de BELT-trial (RCT) – die in hetzelfde jaar gepubliceerd is als de Cochrane-review van Kew et al. (2015) – is gedurende een langere tijd (18 maanden) onderzocht wat het effect is van het toevoegen van LABA versus LAMA aan een ICS-behandeling. De onderzoekspopulatie bestond uit volwassenen negroïde patiënten met matig tot ernstig astma, die ondanks ICS-behandeling onvoldoende astmacontrole hadden. Er bleken tussen de ICS/LAMA- (n=532) en de ICS/LABA-groep (n=538) geen significante verschillen te zijn ten aanzien van de tijd tot een longaanval, verbetering van de longfunctie (FEV1) en van astmasymptomen (ACQ-scores). De onderzoekers concludeerden dat voor negroïde volwassen astmapatiënten de combinatie ICS/LABA niet superieur is aan de combinatie ICS/LAMA [Wechsler 2015].

ICS/LABA+LAMA vs. ICS/LABA

In GINA wordt de toevoeging van tiotropium vernevelvloeistof aan de astmabehandeling als behandeloptie aanbevolen voor astmapatiënten ≥ 12 jaar, die een historie van longaanvallen hebben en niet uitkomen met een onderhoudsbehandeling met een middelhoog gedoseerd ICS en LABA. De basis hiervoor is de meta-analyse van Rodrigo 2015 [GINA 2021]. Deze meta-analyse levert slechte kwaliteit van bewijs. Rodrigo heeft voor de meta-analyse in totaal 3 studies geïnccludeerd met in totaal 1.119 patiënten. Deze studies betroffen allen studies van Kerstjens et al. en waren gesponsord. De looptijd van een van de studies betrof slechts 8 weken (n=212). De conclusie van Rodrigo et al. is dat tiotropium als toevoeging aan de combinatie ICS/salmeterol het aantal longaanvallen vermindert ten opzichte van ICS/LABA alleen (RR 0,70; 95%-BI 0,53-0,94; $p < 0,02$; NNTB 17, n=1.119). Een longaanval werd gedefinieerd als het nodig hebben van OCS voor minimaal 3 dagen. Tiotropium werd volgens de onderzoekers goed getolereerd en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd [Kerstjens 2011, Kerstjens 2012, Rodrigo 2015].

Dat de kwaliteit van bewijs voor toevoeging van een LAMA aan de onderhoudsbehandeling twijfelachtig is, bewijst ook de Cochrane-review van Kew et al. (2016) en Sobieraj et al. (2018). Kew et al. onderzochten eveneens het effect van het toevoegen van LAMA aan de bestaande onderhoudsbehandeling met ICS/LABA bij volwassen astmapatiënten met ongecontroleerd astma. De reviews van Kew 2016 en Rodrigo 2015 rapporteerden over dezelfde RCT's van Kerstjens et al. (2012). De studie van Kerstjens (2011) met een looptijd van 8 weken werd door Kew et al. echter verworpen. Als derde studie includeerde Kew et al. een Japans onderzoek, eveneens gesponsord door Boehringer met medewerking van Pfizer. Uit een subanalyse van de studies van Kerstjens (2012) bleek dat bij patiënten met ernstig astma het toevoegen van tiotropium aan ICS/LABA-behandeling mogelijk reductie kan geven in het aantal patiënten dat een longaanval krijgt (n=907, looptijd 48 weken). Het verschil was echter statistisch niet significant (OR 0.76; 95%-BI 0.57- 1.02). Uit de overige analyses van de drie RCT's (n=1.197) bleek dat het toevoegen van LAMA ten opzichte van een placebo geen duidelijke verbeteringen gaf van de kwaliteit van leven. Het bewijs was inconsistent ten aanzien van toe- of afname van ernstige bijwerkingen. Ten aanzien van niet-ernstige bijwerkingen, longfunctie en astmacontrole lijkt het toevoegen van tiotropium vernevelvloeistof 5 mcg/dag wel een klein voordeel te hebben ten opzichte van behandeling met alleen ICS/LABA. Longaanvallen die tot een ziekenhuisopname leidden kwamen zo zelden voor dat er geen conclusies getrokken kunnen worden ten aanzien van de voor- of nadelen van het toevoegen van tiotropium [Kew 2016a]. Sobieraj et al. (2018) vonden ook geen significante verbetering van een triple therapie met LAMA, ICS en LABA ten opzichte van ICS+LABA (RR, 0.84 [95%-BI, 0.57 to 1.22]; RD, -0.01 [95%-BI, -0.08 to 0.07]) [Sobieraj 2018].

Glycopyrronium/indacaterol/mometason

De combinatie glycopyrronium met indacaterol/mometason in één inhalator is in 2020 geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma. In fase-III onderzoek voor registratie werd deze triple-therapie vergeleken met fluticason(propionaat)/salmeterol en met indacaterol/mometason. De triple-therapie was effectief in het verminderen van het aantal longaanvallen (rate ratio 0,60 voor hoge doseringen glycopyrronium/indacaterol/mometason vs. hoge dosering fluticason(propionaat)/salmeterol; 95%-BI 0,50-0,72). De astmacontrole gemeten met de ACQ-7 leek bij de triple-therapiegroep beter in vergelijking met ICS/LABA-groepen, maar het verschil in proportie van een klinisch relevante verbetering was niet significant. Wel werd een significante verbetering van de longfunctie (FEV1 en piekflow) waargenomen bij de triple-therapie [Kerstjens 2020].

Umeclidinium/fluticasonfuroaat/vilanterol

Voor de inhalator met umeclidinium/fluticasonfuroaat/vilanterol, een combinatie van LAMA/ICS/LABA in een éénmaaldaagse dosering, is in juli 2019 uitbreiding van de indicatie met onderhoudsbehandeling astma aangevraagd bij de EMA. Deze is echter geweigerd. Het fase-III onderzoek laat weinig verschil zien tussen de ICS/LABA en de ICS/LABA mét umeclidinium. Toevoeging van umeclidinium liet geen significant effect op longaanvallen zien, maar wel op de longfunctie (verbetering FEV1) bij gebruik van een hogere dosering umeclidinium 62,5 microgram/dag. Deze verbetering in longfunctie uit zich niet in een verbetering in astmacontrole en lijkt daarmee weinig klinisch relevant voor de onderzoeksgroep [Lee 2020].

Beclomethason/formoterol/glycopyrronium

Sinds januari 2021 is ook de combinatie beclomethason/formoterol/glycopyrronium (BDP/FF/G; 87/5/9 μg) in één dosisaerosol geregistreerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met astma die niet voldoende onder controle zijn met een onderhoudscombinatie van een LABA en een middelmatige dosis ICS, en die het afgelopen jaar één of meer astma-longaanvallen hebben gehad. De triple-therapie is onderzocht in de TRIMARAN-studie en is vergeleken met ICS/LABA (BDP/FF; 100/6 μg).

Ongecontroleerde astmapatiënten die worden behandeld met de triple-therapie BDP/FF/G laten een significante hogere FEV1 van 57 ml zien ten opzichte van de patiënten die behandeld zijn met de combinatietherapie BDP/FF ($p=0,0080$) [Virchow 2019]. Daarnaast toont de studie aan dat behandeling met de triple-therapie BDP/FF/G resulteert in significant minder matige-en ernstige longaanvallen van 15% vergeleken met de combinatietherapie ($p=0,033$). Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar in beide armen [Virchow et al. 2019].

Effectiviteit bij kinderen (< 18 jaar)

Op het moment van schrijven worden de NHG-Standaard Astma bij kinderen en de NVK-richtlijn astma bij kinderen herzien. Mogelijk dat tiotropium in het Nederlandse astmabeleid een prominentere plek krijgt na herziening van de vigerende richtlijnen.

Effectiviteit bij inspanningsastma

Het gebruik van ipratropium bij inspanningsastma is minder effectief dan SABA [Parsons 2013; Dryden 2010; Spooner 2003].

Contra-indicaties

Ipratropium en tiotropium zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor parasymphaticolytica in het algemeen, maar voor atropine en atropinederivaten in het bijzonder [KNMP 2021]. Vanwege het ontbreken van gegevens over tiotropium bij patiënten met astma is voorzichtigheid geboden bij een recent myocardinfarct, ernstige hartritmestoornissen en ernstig hartfalen [KNMP 2021, Beasley 2012]. Bij matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <50 ml/min) adviseert de fabrikant van tiotropium voorzichtigheid vanwege een verhoogde blootstelling.

Veiligheid/bijwerkingen

Uit de beschikbare reviews zijn geen ernstige bijwerkingen naar voren gekomen bij het gebruik van ipratropium of tiotropium. Door de korte follow-up duur van de RCT's kan geen uitspraak worden gedaan over zeldzame bijwerkingen [Anderson 2015, Griffiths 2013, Kew 2015b, Rodrigo 2015, Teoh 2012]. De vaakvoorkomende bijwerkingen (1-10%) van ipratropium zijn: hoofdpijn, droge mond, heesheid, hoest, irritatie aan de keel, misselijkheid, duizeligheid en gastro-intestinale motiliteitsstoornissen [KNMP 2021]. De bijwerkingen die soms (0,1-1%) voorkomen, zijn: tachycardie, hartkloppingen en droge keel. Een vaakvoorkomende bijwerking (1-10%) van tiotropium is een droge mond. De incidentie hiervan bij astma is 1,2%. Bijwerkingen die soms (0,1-1%) voorkomen, zijn: hartritmestoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, smaakstoornissen, bronchospasmen, hoest, candidiasis, stemstoornissen, obstipatie, huiduitslag, jeuk, mictiestoornissen en urineretentie [KNMP 2021].

Conclusies

- Het toevoegen van tiotropium bij volwassenen kan overwogen worden als de asmacontrole onvoldoende is, met goed gebruik en voldoende hoge dosering van een ICS/LABA-onderhoudsbehandeling. Ook kan het als alternatief voor LABA overwogen worden.
- In GINA 2021 heeft tiotropium ook een plek in de behandeling van astma bij kinderen. Mogelijk dat tiotropium in het Nederlandse astmabeleid een prominentere plek krijgt na herziening van de vigerende richtlijnen.
- De toepassing van ipratropium is bij volwassenen beperkt tot ernstige longaanvallen.

31. E-HEALTH

De laatste jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest op het gebied van electronic-health (e-health), ook wel mobile-health (m-health), telehealth, telemedicine of e-monitoring genoemd. In de literatuur zijn onder andere onderzoeken te vinden naar het gebruik van apps, sms, internet, remote presence solutions (RPS) en real time medication monitoring (RTMM) bij astma. De kwaliteit van veel onderzoeken die gedaan zijn naar de effectiviteit van e-health op asmacontrole en therapietrouw bij astma is echter gering, mede door de kleinschalige opzet van de interventies. E-health-interventies werden in de onderzoeken veelal vergeleken met standaardzorg. Wat de standaardzorg precies inhield, werd niet vermeld. Daardoor is ook niet duidelijk of de buitenlandse studies te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie. De auteurs van een systematische review uit 2015 naar de effectiviteit van e-health op de asmacontrole, concludeerden op basis van 813 artikelen met een follow-up-tijd van 6 maanden tot een jaar, dat e-health geen effect lijkt te hebben op astmasymptoomscores, maar dat andere mogelijke voordelen niet uitgesloten kunnen worden. Met voordelen worden de niet in deze studie onderzochte uitkomsten bedoeld, zoals minder longaanvallen, minder ziekenhuisopnames en minder bezoeken aan de spoedeisende hulp [Zhao 2015].

In een systematische Cochrane is gekeken naar randomised controlled trials (RCTs) die zelfmanagementinterventies met behulp van smartphone-apps vergeleken met zelfmanagementinterventies op traditionele wijze voor astmapatiënten. De primaire eindpunten waren symptoomscores, aantal afspraken bij de arts gerelateerd aan longaanvallen of complicaties, en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. In totaal voldeden twee RCT's aan de criteria met in totaal 408 astmapatiënten. De ene studie toont aan dat een smartphone-app significante effecten heeft op de eindpunten, maar de andere studie toont dit juist niet aan. De conclusie van het onderzoek was dat het huidige bewijs niet genoeg is om het gebruik van smartphone- en tablet-apps voor zelfmanagementinterventies bij astma te adviseren [Belisario 2013].

In een systematische Cochrane-review (2016) werd het verschil in effectiviteit en veiligheid onderzocht tussen zorg op afstand versus standaard face-to-face-zorg bij astma. Er werden RCT's geïnccludeerd met volwassenen en kinderen die een vorm van technologische zorg op afstand hadden gekregen. Studies met automatische e-health-interventies zonder persoonlijk contact met een zorgprofessional werden niet meegenomen. In totaal werden er 4 studies geïnccludeerd met 792 patiënten. Er werd geen verschil gemeten in de ACQ (Asthma Control Questionnaire) of AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) tussen zorg op afstand en face-to-face-zorg. Ook werd er geen significant verschil gevonden in het aantal longaanvallen (36 longaanvallen per 1000 bij zorg op afstand vs. 21 per 1000 face-to-face; OR 1,74, 95%-BI 0,41-7,44; een studie met 278 patiënten) [Kew 2016b].

In een Australische geclusterde gerandomiseerde studie is het effect van een herinnering voor een gemiste dosis en feedback op de therapietrouw gedurende 6 maanden onderzocht. Een apparaat gekoppeld aan de inhaler registreerde de tijd en de datum van alle inhalaties, en stuurde 2 keer per dag een herinnering bij een gemiste dosis. Het primaire eindpunt astmacontrole verbeterde na 6 maanden, maar dit effect was niet significant. De therapietrouw verbeterde wel significant in vergelijking met de controlegroep (73% ± 26% vs. 46% ± 28% van de voorgeschreven dagelijkse dosis, $p < 0,0001$) [Foster 2014]. In een kleine vervolgstudie werden 18 astmapatiënten geïnterviewd naar hun mening en ervaringen over dit apparaat. Zij vonden het gebruik acceptabel en nuttig om hun houding en gedrag met betrekking tot therapietrouw te verbeteren. Sommige patiënten zouden mogelijk voordeel kunnen hebben bij een langere ondersteuning dan deze 6 maanden [Foster 2017].

Nederland

Vasbinder et al. (2016) hebben in Nederland een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd naar e-monitoring van astmathherapie op het verbeteren van de therapietrouw van ICS bij kinderen (e-MATIC). Er werd gekeken naar het effect van RTMM en sms op therapietrouw bij ICS, astmacontrole, kwaliteit van leven gerelateerd aan astma, longaanvallen en kosteneffectiviteit. De onderzoekspopulatie bestond uit 209 kinderen van 4-11 jaar die een ICS gebruikten. Zij kregen een RTMM-apparaat gekoppeld aan hun dosis-aerosol die de tijd en de datum van alle inhalaties registreerde. Alleen de interventiegroep ontving een sms als er een dosis bijna was vergeten. De follow-up was 12 maanden. De gemiddelde therapietrouw was hoger in de interventiegroep (69,3%) dan in de controlegroep (57,3%). Er werd geen verschil gevonden in astmacontrole, kwaliteit van leven of longaanvallen. De kosten waren hoger in de interventiegroep, maar dit verschil was niet statistisch significant [Vasbinder 2016].

In een Nederlands geclusterd gerandomiseerd onderzoek in 66 apotheken werd gekeken naar de effectiviteit van de Adolescent Adherence Patient Tool (ADAPT) in het verbeteren van de therapietrouw van adolescenten (12-18 jaar) met astma. De ADAPT bestaat uit een app, gekoppeld aan een desktopapplicatie voor zorgverleners (in dit geval een apotheker). De app bevat verschillende functies om de therapietrouw te verbeteren, zoals een vragenlijst om de astmacontrole te bepalen, korte clips met informatie over medicatie en astma, een herinnering voor het innemen van de medicatie, een chatfunctie met andere astmapatiënten en een chatfunctie met de apotheker. De desktopapplicatie geeft de apotheker inzicht in de data van de appgebruiker en de mogelijkheid voor het geven van feedback aan de patiënt. In totaal werden er 352 adolescenten astmapatiënten geïnccludeerd in de studie, waarvan 234 patiënten (147 in de controlegroep en 87 in de interventiegroep) hun deelname aan het onderzoek hebben afgerond. Bij de start en het einde van het onderzoek (na 6 maanden) werd als primair eindpunt zelfgerapporteerde therapietrouw (middels de Medication Adherence Report Scale (MARS)) en als secundaire eindpunten astmacontrole en kwaliteit van leven gemeten. Uit dit onderzoek bleek dat ADAPT de therapietrouw verbetert. Deze verbetering was groter bij adolescenten die naast een verminderde therapietrouw, ongecontroleerde astma hadden. ADAPT had geen effect op de uitkomsten astmacontrole en kwaliteit van leven [Kosse 2019a] [Kosse 2017]. Ook is gekeken naar de ervaringen van de apothekers en de patiënten bij het gebruik van ADAPT. Hieruit bleek dat zowel apothekers als patiënten veel voordelen van ADAPT zagen en positief waren over het gebruik [Kosse 2019b]. Verder is gekeken naar het 'normalization potential' van deze complexe e-health-interventie in de openbare apotheek. Deze geeft een indicatie van de haalbaarheid van implementatie.

Hieruit bleek dat normalisatie van e-health een complex continu proces is. ADAPT heeft de potentie om in de dagelijkse praktijk geïmplementeerd te worden. Aannemelijke implementatiebevorderende factoren zijn verbeteringen in de apotheek (zoals aanpassing werkproces, aanstellen van een 'product champion' (een persoon die toeziet op het implementatieproces), een passende vergoeding en ondersteuning door beroepsorganisaties [Kosse 2020].

Een pilotstudie (SMARAGD study) van Kuipers et al. laat zien dat electronic monitoring (EMI) mogelijk bijdraagt aan een betere therapietrouw (op basis van refill adherence/ uitgifte informatie apotheek) voor ICS-gebruik. Echter, dit had geen effect op het primaire eindpunt astmacontrole van de deelnemers. Dit onderzoek is met een kleine populatie uitgevoerd (n=39 interventiegroep, n=41 controlegroep). Meer onderzoek is nodig om dit te kunnen bevestigen [Kuipers 2017].

Online begeleidingsprogramma's zoals het SARA (Service apotheek raad en advies) programma kunnen ook ondersteuning bieden bij de begeleiding van de patiënt met astma bij het goed gebruik van inhalatiemedicatie.

Het SARA-programma is een e-health-applicatie gekoppeld aan een zorgschil. Met het SARA-programma krijgen patiënten na 2 weken via de mail een aantal korte vragen over hun ervaringen, twijfels of eventuele bijwerkingen. Op basis daarvan kan worden bepaald welk contact er verder nodig is. Soms wordt gevraagd of een patiënt nog eens langskomt in de apotheek voor een gesprek en/of een inhalatiecontrole, sommige vragen kunnen telefonisch beantwoord worden en soms wordt digitale ondersteuning aangeboden. De online omgeving van SARA biedt mogelijkheid tot contact, maar er staan onder andere ook inhalatie-instructiefilmpjes in, informatie over het gebruik en bijwerkingen van medicijnen, video's over astma alsook de pollenverwachting. Aandachtspunten ten aanzien van de inhalatie-instructie die bij het eerste begeleidingsgesprek gesignaleerd zijn, kunnen ook vastgelegd worden in SARA.

Bij de tweede uitgifte is er zorg voor zowel deze aandachtspunten als ook eventuele andere punten die gesignaleerd zijn aan de hand van de vragenlijst. Een van de genoemde voordelen uit de praktijk is onder andere het tijdig kunnen signaleren van knelpunten met de inhalatiemedicatie. Soms komt de patiënt na de eerste uitgifte pas na 1 maand of langer weer in de apotheek. In de tussentijd kan de patiënt de inhalatiemedicatie verkeerd gebruiken en een verkeerde techniek toepassen die moeilijk is af te leren. Het programma geeft inzicht in de groep patiënten die meer begeleiding nodig heeft en/of meer contact of begeleiding wenst. Het gericht kunnen vastleggen per patiënt wat de knelpunten zijn, draagt bij aan het leveren van zorg op maat [PW 2020]. Voor het effect van het SARA-programma loopt momenteel een studie die het effect van SARA op onder andere longaanvallen onderzoekt.

Mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden kunnen baat hebben bij e-health. Voordelen zijn beeldgebruik, voorleesfuncties, interactiviteit, gebruik in eigen tempo en eventueel gebruik met andere patiënten samen <https://www.pharos.nl/ehealth4all/>. De Quickscan digitale vaardigheden van patiënten kan gebruikt worden om een inschatting te krijgen van de digitale vaardigheden van de patiënt: <https://www.pharos.nl/kennisbank/quickscan-digitale-vaardigheden-van-uw-patienten/>

Conclusies:

- Op het gebied van e-health bij astma worden veel tools ontwikkeld, zoals het gebruik van apps, internetapplicaties, sms-diensten, remote presence solutions en real time medication monitoring.
- E-health lijkt een positief effect te hebben op de therapietrouw en veelbelovend te zijn in de begeleiding van de patiënt bij zijn medicatiegebruik.