



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Diagnostiek en behandeling van ernstig astma

Inhoudsopgave

Diagnostiek en behandeling van ernstig astma	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Ernstig astma	3
Diagnostiek van ernstig astma	4
Aanvullende behandelingen bij ernstig astma	10
Antifungale therapie bij ernstig astma	12
Bariatrische chirurgie als behandeling van moeilijk behandelbaar en ernstig astma	16
Biologicals als aanvullende behandeling bij ernstig astma	26
Bronchiale Thermoplastiek bij ernstig astma	60
Fysiotherapie bij ernstig astma	68
Leukotriënen receptorantagonisten bij ernstig astma	79
Longrevalidatie en hooggebergtebehandeling bij ernstig astma	81
Macroliden bij ernstig astma	82
Systemische corticosteroiden als langdurige behandeling van ernstig astma	90
Theofylline bij de behandeling van ernstig astma	102
Tiotropium Bromide bij de behandeling van ernstig astma	105
Optimaliseren en monitoren van (ernstig) astmazorg	108
Organisatie van zorg bij ernstig astma	116

Startpagina - Ernstig astma

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste diagnostiek en behandeling is van ernstig astma bij volwassen patiënten. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- definitie van ernstig astma
- diagnostiek van ernstig astma
- behandeling van ernstig astma
- optimaliseren en controleren van zorg bij ernstig astma
- organisatie van zorg bij ernstig astma

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor astmapatiënten.

Voor patiënten

Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen, die gekenmerkt wordt door symptomen van kortademigheid, piepende ademhaling, hoesten en een (tijdelijke) belemmering van de luchtstroom. De meeste patiënten met astma reageren goed op behandeling volgens de standaardmedicatie. Een kleine groep patiënten blijft astmaklachten houden, ondanks hoge doseringen van de standaard astmamedicatie, controle bij de longarts en behandeling van bijkomende ziekten. Deze patiënten hebben een ernstige vorm van astma.

Meer informatie over (ernstig) astma en ernstig astma is te vinden op Thuisarts:

<http://thuisarts.nl/astma-bij-volwassenen>

Meer informatie over (ernstig) astma is ook te vinden op de website van de longartsen:

<http://www.nvalt.nl>

Meer informatie over (ernstig) astma is ook te vinden op de website van de patiëntenorganisatie:

<https://www.longfonds.nl/>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

De richtlijn is een initiatief van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Diagnostiek van ernstig astma

Aanbeveling

Alle patiënten met moeilijk behandelbaar astma dienen volgens bijgaande checklist geanalyseerd te worden om de diagnose ernstig astma te kunnen stellen.

Checklist van moeilijk behandelbaar astma tot ernstig astma

Heeft de patiënt hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (zie tabel 2 bij de onderbouwing) gecombineerd met LABA's en/of prednisolon voorgeschreven gekregen?		
JA ↓	NEE →	verhoog de dosis van de inhalatiecorticosteroiden tot de hoge dagelijkse dosis
Heeft de patiënt Moeilijk Behandelbaar Astma : onvoldoende astma controle (ACQ 7 >1,5) en/of ≥ 2x /jaar een astma-aanval? (definitie: (acute) verergering van astmasymptomen waarbij een stootkuur systemische corticosteroiden moet worden gegeven).		
JA ↓		
Is de diagnose astma juist (is er een aantoonbare piekstroomvariatie >20%*, reversibiliteit op 400mg salbutamol (>12% voorspeld)**, positieve methacholine provocatietest of daling FEV ₁ na vermindering van onderhoudsmedicatie(10% voorspeld))?		
JA ↓	NEE →	sluit alternatieve of overlappende diagnose uit (zie tabel 3 bij de onderbouwing)
Is er sprake van goede inhalatietechniek, adequate educatie en begrip over astma en zelfmanagement?		
JA ↓	NEE →	geef educatie over astma en ga inhalatietechniek na
Is er sprake van therapietrouw (uitdraai apotheker, inhalator, eventueel plasmacortisol of prednisolon spiegels)?		
JA ↓	NEE →	verbeter therapietrouw
Is expositie aan relevante allergenen of andere prikkelende en toxische stoffen thuis, op school of op het werk maximaal gereduceerd?		
JA ↓	NEE →	advies: realiseer maximaal haalbare reductie expositie thuis, school en werk (zie Richtlijn Respiratoire Allergie NVALT), stoppen met (passief) roken
Is medicatie, die bronchoconstrictie of hoest kan veroorzaken, voor zover mogelijk, gestaakt?		
JA ↓	NEE →	stop NSAID's, bèta-blokkers, ACE-remmers, vrouwelijke hormoonvervangende therapie
Is co-morbiditeit optimaal behandeld?		
JA ↓	NEE →	optimaliseer de behandeling van co-morbiditeit (zie tabel 4 bij de onderbouwing)
Is de patiënt vervolgens gedurende 6 maanden intensief begeleid door dezelfde longarts i.s.m. longverpleegkundige /verpleegkundig specialist/physician assistant en blijft het astma onvoldoende onder controle?		
JA ↓		
Diagnose Ernstig Astma wordt gesteld		

*** Verschil tussen hoogste en laagste waarde op één dag gedeeld door gemiddelde van beide op dezelfde dag maal 100%.**

**** Verschil FEV₁ voor en na bronchusverwijding als percentage van de waarde voor bronchusverwijding**

Conclusies

Er wordt met nadruk gesteld dat de term "ernstig astma" voorbehouden moet blijven aan patiënten:

- bij wie de diagnose astma objectief vastgesteld is;
- bij wie comorbiditeit zo goed mogelijk behandeld is;
- bij wie schadelijke omgevingsfactoren zo veel mogelijk verwijderd zijn;
- die desondanks nog steeds last hebben van veel astmasymptomen en/of ≥ 2 astma-aanvallen.

De patiënt moet ≥ 6 maanden behandeld zijn met hoge doses inhalatiecorticosteroiden en langwerkende beta-2-agonisten en een goede therapietrouw en inhalatietechniek hebben.

Samenvatting literatuur

Checklist

Als er sprake is van moeilijk behandelbaar astma is het voor de longarts van belang volgens een vaste checklist (zie Tabel 1) te streven naar betere controle van het astma (Heaney, 2003). Gebruik makend van deze checklist zal de longarts uiteindelijk bij een deel van deze patiëntengroep komen tot de diagnose ernstig astma (Bel, 2011).

Tabel 1 Checklist van moeilijk behandelbaar astma tot ernstig astma

Heeft de patiënt hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (zie Tabel 2) gecombineerd met LABA's en/of prednisolon voorgeschreven gekregen?		
JA ↓	NEE →	verhoog de dosis van de inhalatiecorticosteroiden tot de hoge dagelijkse dosis
Heeft de patient Moeilijk Behandelbaar Astma : onvoldoende astma controle (ACQ 7 >1,5) en/of ≥ 2x /jaar een astma-aanval? (definitie: (acute) verergering van astmasymptomen waarbij een stootkuur systemische corticosteroiden moet worden gegeven).		
JA ↓		
Is de diagnose astma juist (is er een aantoonbare piekstroomvariatie >20%*, reversibiliteit op 400mg salbutamol (>12% voorspeld)**, positieve methacholine provocatietest of daling FEV ₁ na vermindering van onderhoudsmedicatie(10% voorspeld))?		
JA ↓	NEE →	sluit alternatieve of overlappende diagnose uit (zie tabel 3)
Is er sprake van goede inhalatietechniek, adequate educatie en begrip over astma en zelfmanagement?		
JA ↓	NEE →	geef educatie over astma en ga inhalatietechniek na
Is er sprake van therapietrouw (uitdraai apotheker, inhalator, eventueel plasmacortisol of prednisolon spiegels)?		
JA ↓	NEE →	verbeter therapietrouw
Is expositie aan relevante allergenen of andere prikkelende en toxische stoffen thuis, op school of op het werk maximaal gereduceerd?		
JA ↓	NEE →	advies: realiseer maximaal haalbare reductie expositie thuis, school en werk (zie Richtlijn Respiratoire Allergie NVALT), stoppen met (passief) roken
Is medicatie, die bronchoconstrictie of hoest kan veroorzaken, voor zover mogelijk, gestaakt?		
JA ↓	NEE →	stop NSAID's, bèta-blokkers, ACE-remmers, vrouwelijke hormoonvervangende therapie
Is co-morbiditeit optimaal behandeld?		
JA ↓	NEE →	optimaliseer de behandeling van co-morbiditeit (zie tabel 4)
Is de patiënt vervolgens gedurende 6 maanden intensief begeleid door dezelfde longarts i.s.m. longverpleegkundige /verpleegkundig specialist/physian assistant en blijft het astma onvoldoende onder controle?		
JA ↓		
Diagnose Ernstig Astma wordt gesteld		

* Verschil tussen hoogste en laagste waarde op één dag gedeeld door gemiddelde van beide op dezelfde dag maal 100%.

** Verschil FEV₁ voor en na bronchusverwijding als percentage van de waarde voor bronchusverwijding

Tabel 2 Classificatie lage, gemiddelde en hoge dagelijkse dosis van inhalatiecorticosteroiden voor volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder), overgenomen uit GINA, 2019

Medicament	Dagelijkse dosis (mcg)		
	Laag	Gemiddeld	Hoog
Beclometasone dipropionate (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000

CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant

***Beclometasone dipropionate CFC is geïncludeerd voor de vergelijking met oudere literatuur.**

Tabel 3 Aanvullend onderzoek voor differentiaaldiagnose van astma

Routine screening bij volwassenen	Om de onderstaande ziektebeelden uit te sluiten
Lichaamsplethysmografie (restrictief gestoorde longfunctie, airtrapping) Carbon monoxide diffusiecapaciteit Thorax HRCT scan D-dimeer	COPD Bronchiolitis obliterans Bronchiëctasieën Interstitiele longziekten Longembolieën
Mogelijk alternatieve of additionele diagnoses bij volwassenen met moeilijk behandelbaar astma	
<p>Intrabronchiale obstructie COPD Bronchiolitis Obliterans Bronchiëctasieën (incl. ABPA, CF, PCD) Recidiverende microaspiratie Recidiverende luchtweginfecties bij immuundeficienties</p> <p>Induced laryngeal obstruction Dysfunctionele ademhaling/paniekaanvallen Vermoeidheidssyndroom Tracheale obstructie (bijv. vaat anomalieën)</p> <p>Interstitiële longziekten Sarcoidosis Eosinofiele granulomaceutze polyangitis (EGPA/Churg Strauss) (Chronische) longembolieën Pulmonale Arteriële Hypertensie (Chronisch) hartfalen</p>	

Tabel 4 Diagnostiek en behandeling van comorbiditeit bij ernstig astma (zie ook de tabellen in de module Optimaliseren en monitoren van (ernstig) astmazorg)

Comorbiditeit voorwaarden	Test	Behandelopties
Gastro-oesofageale reflux	3 maanden empirische proefbehandeling met 2 dd hoge dosering protonpompremmers oesofageale pH- test	Leefstijl veranderingen Protonpompremmers Prokinetica
Obesitas met verdenking Obstructief Slaap Apneu Syndroom (OSAS)	Polysomnografie	Gewichtsreductie Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Mandibulair Repositie Apparaat (MRA) Positietrainer
Allergie	RAST uitgebreid panel, huidtesten	Medicatie, saneringsadviezen
Allergische rhinitis Chronische rhinosinusitis neuspoliepen	Consult bij KNO-arts	Behandeling door KNO-arts
Psychopathologie (ondere andere depressie, angst, adaptatie, coping)	Evaluatie door psycholoog/ psychiater	Medicamenteuze behandeling of psychotherapie door psycholoog/psychiater

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, Wagener AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH; Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011 Oct;66(10):910-7.
- 2 - Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for Asthma Management and Prevention (for adults and children older than 5 years) (2019 update). 2019
- 3 - Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, Gamble J. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003; 58(7):561-6.

Aanvullende behandelingen bij ernstig astma

Inleiding

Algemene behandelprincipes bij ernstig astma

Bij patiënten met ernstig astma zijn en blijven inhalatiecorticosteroïden 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, staat tot onze beschikking. In het navolgend deel zal de bewijsvoering voor het inzetten van de op dit moment beschikbare behandelingen bij patiënten met ernstig astma worden besproken. Hierbij dient echter wel de volgende, naar de mening van de commissie belangrijke, kanttekening te worden geplaatst. De laatste decennia is het inzicht gegroeid dat patiënten met ernstig astma niet een homogene groep vormen, maar dat binnen deze patiëntengroep verschillende fenotypen zijn te onderscheiden (Bel, 2004; Haldar, 2008; Moore, 2009). Deze fenotypen spelen niet alleen een rol bij de zoektocht naar onderliggende mechanismen en het geven van een prognose, maar in toenemende mate komt ook het belang van fenotype-specifieke behandeling in beeld (Shirtcliffe, 2011). Het aantal studies dat het aanvullend effect van behandelingen juist bij (specifieke fenotypen van) ernstig astma onderzoekt, is nog zeer beperkt. Het valt te verwachten dat in de toekomst meer onderzoek naar fenotype gerelateerde behandelingen beschikbaar zal komen.

Uitgangsvraag

Welke aanvullende behandeling is effectief bij patiënten met ernstig astma?

In het onderstaande wordt de vraag beantwoord wat de toegevoegde waarde is van diverse aanvullende behandelingen bij patiënten met ernstig astma, die nog steeds veel klachten hebben ondanks behandeling met hoge dosis inhalatiecorticosteroïden (ICS) en LABA. De volgende behandelopties worden op alfabetische volgorde besproken:

- Antifungale therapie
- Bariatrische chirurgie
- Biologicals
- Bronchiale thermoplastiek
- Fysiotherapie
- Leukotrieën behandeling
- Longrevalidatie en hooggebergtebehandeling
- Macroliden
- Systemische corticosteroïden
- Theofylline bij behandeling van ernstig astma
- Tiotropium Bromide behandeling

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 1 - Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Jan;10(1):44-50.
- 2 - Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 1;178(3):218-224.
- 3 - Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R Jr, Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Feb 15;181(4):315-23
- 4 - Shirtcliffe P, Weatherall M, Travers J, Beasley R. The multiple dimensions of airways disease: targeting treatment to clinical phenotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Mar;17(2):72-8.

Antifungale therapie bij ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van antifungale therapie als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

Aanbeveling

Antifungale therapie wordt vooralsnog niet aanbevolen als standaard aanvullende behandeling bij patiënten met ernstig astma en sensibilisatie voor één of meer schimmelsorten (SAFS).

Overwegingen

De vraag of antifungale therapie van waarde kan zijn bij de behandeling van ernstig astma is relevant. Van de patiënten met persisterend astma is 20 tot 25% gesensibiliseerd voor één of meer schimmelspecies en sensibilisatie gaat gepaard met ernstiger vormen van astma (Denning, 2006). Hoewel positieve effecten zijn beschreven van azolen, zoals itraconazol, op zowel SAFS als ernstig astma, gecompliceerd door ABPA, moet ook in ogenschouw worden genomen dat bij langdurige therapie met deze middelen bij bijna 40% van de patiënten bijwerkingen optreden (Tucker, 1990). Azolen remmen het CYP 450 3A4 enzymcomplex, dat onder meer verantwoordelijk is voor de afbraak van de inhalatiecorticosteroiden budesonide en fluticason. Simultane behandeling met azolen en deze ICS kan in korte tijd leiden tot bijnierremming en cushingoïde verschijnselen (Woods, 2006) en het therapeutisch effect zou kunnen berusten op de grotere systemische beschikbaarheid van deze steroiden. Voorts bestaat het gevaar van interactie met talloze andere geneesmiddelen, die gemetaboliseerd worden door CYP 3A4. Van de therapeutische effecten lijkt reductie van het aantal exacerbaties in de astma/ABPA groep het meest relevant, aangezien deze exacerbaties mogelijke mede debet zijn aan het versneld longfunctieverlies bij deze patiënten (Wark, 2004). Sinds de systematische literatuursearch is een studie gepubliceerd die geen effect aantoonde van 3 maanden behandeling met een vaste dosis voriconazol (2 d 200 mg) versus placebo bij aspergillus fumigatus gesensibiliseerde astma patiënten met aspergillus fumigatus in hun sputumkweek (Agbetile, 2014). De primaire uitkomstmaat was het aantal exacerbaties. Ook op kwaliteit van leven, noch op enige andere secundaire uitkomst maat was er geen effect van de behandeling. Of de toegevoegde waarde van antifungale therapie bij SAFS opweegt tegen de potentiële bijwerkingen en de mogelijke ontwikkeling van resistentie op azolen zal in aanvullende studies moeten worden bewezen, alvorens hierover een goed onderbouwde aanbeveling te kunnen doen.

Conclusies

Laag	Behandeling met itraconazol (400 mg/dag) leidt bij patiënten met ernstig astma, gepaard gaande met ABPA, mogelijk tot een reductie in sputumeosinofilie en een afname van exacerbaties zonder verbetering van FEV1. Bronnen: (Wark, 2004)
-------------	--

Laag	<p>Bij patiënten met SAFS zonder aanwijzingen voor ABPA geeft behandeling met itraconazol een toename in kwaliteit van leven zonder verbetering van FEV1. De verbetering in AQLQ verdwijnt na staken van de behandeling.</p> <p>Bronnen: (Denning, 2009)</p>
-------------	--

Samenvatting literatuur

Sedert decennia is bekend, dat bij een klein gedeelte van de patiënten met (ernstig) astma een complex ziektebeeld kan optreden, dat bekend staat onder de naam ABPA (Allergische Broncho-Pulmonale Aspergillose), terwijl in de literatuur tevens aandacht werd besteed aan de aandoening, die wordt gekenmerkt door ernstig astma met sensibilisatie voor een of meer schimmelsoorten zonder de voor ABPA karakteristieke eigenschappen. Voor dit astma-fenotype is de term SAFS (Severe Asthma with Fungal Sensitization) geïntroduceerd (Denning, 2006). Bij zowel SAFS als astma, gecompliceerd door ABPA, is onderzoek gedaan naar de effecten van antifungale behandeling. Aangaande dit onderwerp werd een literatuursearch verricht in de databases van Medline, Embase en Cochrane.

Er is een Cochrane review verschenen, waarin de studies naar de effecten van antifungale behandeling, met name azolen, bij patiënten met astma en ABPA worden samengevat (Wark, 2004). In deze review worden 3 RCT's over dit onderwerp besproken. Op de eerste van deze studies (Shale, 1987) wordt hier niet nader ingegaan, omdat van de 10 proefpersonen er slechts 7 astma hadden en bij hen sprake was van een geringe obstructie bij een niet bekende dosis ICS. Waarschijnlijk kan dus in deze studie niet worden gesproken van ernstig astma, zoals in deze richtlijn gedefinieerd. De resultaten van de beide andere studies zijn samengevat in de GRADE Tabel. De studie van Stevens (2000) omvat 55 prednison-afhankelijke patiënten, van wie er gedurende 16 weken 28 behandeld werden met twee maal daags 200 mg itraconazol en 27 met placebo. Deze fase werd gevolgd door een "open-label" periode van 16 weken, waarin alle proefpersonen een maal daags 200 mg itraconazol kregen. Hoewel in de itraconazol-groep een significant groter percentage (46 % ten opzichte van 19% in de placebogroep) verbetering vertoonde van ten minste een van de uitkomstmaten (dosisreductie prednison, afname totaal IgE, toename longfunctie of inspanningstolerantie) waren de verschillen in de scores voor de individuele parameters gering en niet significant. Op de uitkomstmaat kwaliteit van leven, gemeten met de SF-36, werden geen voordelen van itraconazol ten opzicht van placebo gevonden.

Wark (2003) onderzochten de effecten van itraconazol (400 mg een maal daags gedurende 16 weken) bij volwassenen met astma en ABPA, behandeld met een hoge dosis ICS. Een derde van de proefpersonen gebruikte tevens gedurende langere tijd prednison (gemiddeld 12 mg/dag). In de itraconazol groep (n=15) werd ten opzichte van placebo (n=14) een significante reductie gevonden in het aantal sputumesinofielen, de primaire uitkomstparameter. Er trad tevens een significante en klinisch relevante afname van het aantal exacerbaties op in de itraconazol groep, terwijl de verbetering in FEV1 ten opzichte van de controlegroep niet significant was.

Ook indien geen sprake is van ABPA, kunnen schimmels een belangrijke rol spelen bij ernstig astma. Over de relatie tussen astma en sensibilisatie voor diverse schimmelspecies zijn een aantal reviews verschenen (Denning, 2006; Agarwal, 2011a; Agarwal, 2011b; Gore, 2010). Atopie voor schimmels is geassocieerd met de ernst van astma (Zureik, 2002). Twee studies naar de effecten van antifungale behandeling van SAFS zijn het vermelden

waard. In een kleine groep patiënten (n=11, dosis ICS onbekend, acht proefpersonen op onderhoudsbehandeling met prednison) met astma op basis van een allergie voor Trichophyton bij een bestaande onychomycose werd gedurende 5 maanden behandeling met fluconazol 100 mg per dag vergeleken met placebo (Ward, 1999). Na deze periode kregen alle patiënten 5 maanden de actieve behandeling. Hoewel in de eerste 5 maanden in de fluconazol groep een dosisreductie prednison van 16 naar 5 mg wordt vermeld, kan aan deze studie niet veel waarde worden gehecht gezien de hoge mate van indirectheid en imprecisie. In een grotere RCT bij 54 analyseerbare SAFS-patiënten met persisterende klachten, ondanks behandeling met ICS (bij 70% in een dosis > 1000 mcg BDP) en LABA werd het effect van 32 weken behandeling met twee maal daags 200 mg itraconazol (n=26) vergeleken met placebo (n=28) (Denning, 2009). Kwaliteit van leven, gemeten met de AQLQ, was in dit onderzoek de primaire uitkomstmaat. In de actief behandelde groep werd ten opzichte van placebo een significante en klinisch relevante verbetering van de AQLQ-score gevonden, terwijl in de FEV1 geen significant verschil tussen beide groepen optrad. Bij bijna de helft van de itraconazol patiënten, bij wie cortisolspiegels werden bepaald, werden aanwijzingen gevonden voor suppressie van de bijnierschors. Zestien weken na staken van de therapie waren de verschillen in AQLQ volledig verdwenen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-05-2014

Laatst geautoriseerd : 14-05-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Agarwal R, Gupte D. Severe asthma and fungi: current evidence. *Med Mycol* 2011;49(suppl.);S150-S157.
- 2 - Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:403-13.
- 3 - Agbetile J, Bourne M, Fairs A, Hargadon B, Desai D, Broad C, Morley J, Bradding P, Brightling CE, Green RH, Haldar P, Pashley CH, Pavord ID, Wardlaw AJ. Effectiveness of voriconazole in the treatment of *Aspergillus fumigatus*-associated asthma (EVITA3 study). *Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):33-9.
- 4 - Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615-26.
- 5 - Denning DW, O'Driscoll BR, Powel G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, et al. Randomized Controlled Trial of Oral Antifungal Treatment for Severe Asthma with Fungal Sensitization. The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:11-8.
- 6 - Gore RB. The utility of antifungal agents for asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:36-41.
- 7 - Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, et al. Specific IgE response to trichophyton and asthma severity. *Chest* 2009; 135 : 898 – 903.
- 8 - Shale DJ, Faux JA, Lane DJ. Trial of ketaconazole in non-invasive pulmonary aspergillosis. *Thorax* 1987;42:26-31.
- 9 - Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catazarro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756-62.
- 10 - Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 : 561 – 566.
- 11 - Ward GW, Woodfolk JA, Hayden ML, Jackson S, Platts-Mills TAE. Treatment of late-onset asthma with fluconazol. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:541-6.
- 12 - Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GDC, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952-7.
- 13 - Wark P, Gibson PG, Wilson A. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001108.

14 - Woods DR, Arun CS, Corris PA, Perros. Cushing's syndrome without excess cortisol. Br Med J 2006;332:469-70.

15 - Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. BMJ 2002; 325 : 411-14.

Bariatrische chirurgie als behandeling van moeilijk behandelbaar en ernstig astma

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten kan bariatrische chirurgie ingezet worden als behandeling van moeilijk behandelbaar en ernstig astma door (morbide) obesitas?

Aanbeveling

Overweeg bariatrische chirurgie voor astmapatiënten met een BMI boven de 35 kg/m² bij wie het astma ondanks optimalisatie van behandeling en leefstijl niet onder controle komt. Bespreek de mogelijkheden met de patient.

Er wordt geadviseerd om te overleggen met astmakennis- of behandelcentrum over de indicatiestelling.

Er wordt geadviseerd het proces voor vergoeding van bariatrische chirurgie voor patiënten met ernstig astma in gang te zetten.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

(Morbide) obesitas kan leiden tot astma die niet goed reageert op de standaard astmamedicatie en waar leefstijlinterventies niet tot een succesvol resultaat leiden. Uit de observationele studies zijn er aanwijzingen dat bij astma gewichtsverlies, door middel van bariatrische chirurgie, zou kunnen leiden tot klinisch relevante verbetering in astma controle, astma-gerelateerde kwaliteit van leven en verbetering in longfunctie. Afname in astma-aanval frequentie is maar in 1 studie gemeten.

Tot op heden hebben patiënten in Nederland een indicatie voor bariatrische chirurgie bij een BMI boven de 40 kg/m², of bij een BMI boven de 35 kg/m² wanneer er sprake is van OSAS, diabetes mellitus of hypertensie. Er ontbreekt onderzoek waarbij specifiek wordt gekeken naar de effecten van bariatrische chirurgie bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde astma en een BMI tussen de 35 en 40 kg/m². Enkele patiënten van bovengenoemde studies hebben een BMI tussen 35 en 40 kg/m² en lieten klinisch relevante verbeteringen zien. Bij andere obesitas gerelateerde co-morbiditeiten zoals bijvoorbeeld OSAS of diabetes mellitus, is reeds aangetoond dat bariatrische chirurgie zeer gunstige effecten heeft op deze co-morbiditeiten, al vanaf een BMI van 35 kg/m². Ook voor astmapatiënten met een BMI boven de 35 kg/m² bij wie het astma ondanks optimalisatie van behandeling en leefstijl niet onder controle komt, zouden de potentiële positieve effecten van bariatrische chirurgie beschikbaar moeten zijn.

Het ontbreekt aan een kosten-effectiviteitsstudie voor bariatrische chirurgie specifiek bij astmapatiënten. In het algemeen kan gezegd worden dat door bariatrische chirurgie op lange termijn een substantiële afname van mortaliteit, comorbiditeit en gebruik van gezondheidszorg, met daarmee ook de kosten, te verwachten is (Buchwald, 2005).

Er lijkt geen verhoogd risico op astma-gerelateerde complicaties te zijn bij bariatrische chirurgie. Morbide obesitas gerelateerd astma zonder aanwijzingen voor type 2 inflammatie, lijkt met name goed te responderen op

gewichtsverlies geïnduceerd door bariatrische chirurgie (Dixon, 2011). Dit geldt minder overtuigend bij morbide obees gerelateerd astma met type 2-inflammatie; dit inflammatoire patroon moet adequaat behandeld worden. In verband met de lage aantallen patiënten met het subfenotype (morbide) obese gerelateerd astma welke bariatrische chirurgie ondergaan, wordt het dan ook geadviseerd om tevoren te overleggen met een astma behandel- of kenniscentrum.

Implementatie, aanvaardbaarheid en toepasbaarheid

Moeilijk behandelbaar of ernstig astma bij een BMI > 35kg/m² komt als indicatie voor bariatrische chirurgie nog niet voor vergoeding in aanmerking. Dit kan invloed hebben op de implementatie van de aanbevelingen. Er wordt geadviseerd het proces voor vergoeding van bariatrische chirurgie voor patiënten met ernstig astma en een BMI >35kg/m² in gang te zetten.

Inleiding

Omdat deze module in zowel de richtlijn Ernstig astma (NVALT) als de richtlijn Morbide obesitas (NVvH) is opgenomen, volgt hieronder een korte samenvatting van de introductie van de richtlijn ernstig astma.

Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen, die gekenmerkt wordt door wisselende symptomen van kortademigheid en piepende ademhaling bij variabele luchtwegobstructie en inflammatie van de luchtwegwand. De meeste patiënten met astma reageren goed op behandeling volgens de huidige internationale richtlijnen met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende beta-2-mimetica (<https://ginasthma.org/>). Er blijft echter een kleine groep patiënten over die astmaklachten houdt, ondanks hoge doseringen van de standaard astmamedicatie, controle bij de longarts en behandeling van alle co-morbiditeit. In deze groep vindt dan een speciaal assessment plaats om factoren die deze klachten beïnvloeden te behandelen. Deze groep patiënten vraagt dus intensieve medische zorg en veroorzaakt veel kosten. (Morbide) adipositas is één van de co-morbiditeiten die van grote invloed kan zijn op astma-uitkomsten.

(Morbide) obesitas is geassocieerd met zowel het ontstaan als ook het verergeren van astma en kan leiden tot een slechtere astmacontrole, frequentere astma-aanvallen en daling in longfunctie. (Morbide) obese patiënten met astma worden onderscheiden als een apart astma fenotype bestaande uit: voornamelijk vrouwen met *late onset* astma, waarbij eosinofiele luchtweginflammatie vaak geen rol speelt (Van Huisstede, 2013). Dit fenotype behoeft dan mogelijk ook een andere behandeling dan de "klassieke allergische" astmapatiënt.

Bij het fenotype (morbide) obees astma is het belangrijk om ook het onderliggende inflammatoire patroon te onderzoeken. Als er sprake is van type 2 inflammatie (zie module Biologicals voor verdere uitleg) dan is de bijbehorende behandeling bijdragend. Is er geen bewijs voor type 2 inflammatie dan is er geen winst te behalen van inhalatie corticosteroiden of andere aanvullende type 2-gerelateerde therapie.

Gewichtsverlies is een behandeloptie voor astmapatiënten met (morbide) obesitas. Echter, onderzoek bij algemene populatie met morbide obesitas toont aan dat gewichtsverlies door middel van dieet en/of beweging meestal niet tot permanent resultaat leidt (Wadden, 1989). Bariatrische chirurgie kan wel leiden tot langdurig gewichtsverlies bij deze groep (Sjöström, 2007). In deze richtlijnmodule wordt bij de specifieke groep van (ernstig) astmapatiënten met (morbide) obesitas onderzocht welke effecten bariatrische chirurgie heeft op astmacontrole en longfunctie.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Bariatrische chirurgie bij patiënten met astma en (morbide) obesitas zou mogelijk de astmacontrole klinisch relevant kunnen verbeteren.</p> <p><i>Bronnen: (Maniscalco, 2017; Van Huisstede, 2015; Boulet, 2012; Sidelva, 2012; Dixon, 2011; Maniscalco, 2008)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Bariatrische chirurgie bij patiënten met astma en (morbide) obesitas zou mogelijk de astma-gerelateerde kwaliteit van leven klinisch relevant kunnen verbeteren.</p> <p><i>Bronnen: (Maniscalco, 2017; Van Huisstede, 2015; Dixon, 2011)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Bariatrische chirurgie bij patiënten met astma en (morbide) obesitas zou mogelijk de longfunctie (FEV₁) klinisch relevant kunnen verbeteren.</p> <p><i>Bronnen: (Maniscalco, 2017; Van Huisstede, 2015; Chapman, 2014; Al-Alwain, 2014; Boulet, 2012; Sideleva, 2012; Dixon, 2011; Maniscalco, 2008)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Bariatrische chirurgie bij patiënten met astma en (morbide) obesitas zou mogelijk de astma-aanval frequentie kunnen verminderen.</p> <p><i>Bronnen: (Hasegawa, 2015)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van bariatrische chirurgie op inhalatiecorticosteroiden gebruik bij patiënten met astma en (morbide) obesitas.</p> <p><i>Bronnen: (Dixon, 2011; Van Huisstede, 2015)</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De observationele studie van Maniscalco (2017) onderzocht de lange termijneffecten (vijf jaar) van gewichtsverlies door bariatrische chirurgie op astmaparameters in (morbide) obese astmatische patiënten (astma volgens de American Thoracic Society criteria). Zesentwintig (morbide) obese patiënten met een diagnose van intermitterend of mild-tot-matig astma (gemiddelde leeftijd 34 jaar) werden geïnccludeerd in de studie. De interventiegroep (n=15) ontving een laparoscopische instelbare maagband (LAGB). De patiënten die een operatie weigerden (niet gerelateerd aan astmaklachten of andere gezondheidsproblemen) kwamen in de controlegroep terecht (n=11) en ontvingen geen bariatrische chirurgie. De bariatriegroep had een gemiddelde baseline BMI van 44,2±5,3 kg/m², een ACT-score van 17,8±3,0 en 80% was vrouw. De controlegroep had een gemiddelde baseline BMI van 43,4±3,7, een ACT-score van 19,0±2,0 en 100% was vrouw.

In de longitudinale studie van Van Huisstede (2015), met een follow-up duur van 12 maanden, werden de effecten van bariatrische chirurgie op astma onderzocht in (morbide) obese ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) patiënten met astma (volgens GINA-criteria). De gemiddelde leeftijd was 36 jaar. De studie includeerde een interventiegroep bestaande uit obese patiënten met astma die bariatrische chirurgie ontvingen (BS+A, $n=27$; mediane baseline $BMI=45,1 \text{ kg/m}^2$ (range 38,4 tot 63,8); $ACQ=1,1$ (0,4 tot 2,9); 74% vrouw), een controlegroep met obese patiënten met astma die geen bariatrische chirurgie ondergingen (NBS+A, $n=12$; baseline $BMI=35,6 \text{ kg/m}^2$ (30,9 tot 53,9); $ACQ=1,7$ (0,3 tot 2,6); 92% vrouw), en een controlegroep met obese patiënten *zonder* astma die bariatrische chirurgie ontvingen (BS-A, $n=39$; baseline $BMI=43,1 \text{ kg/m}^2$ (35,6 tot 58,6); $ACQ=0,3$ (0 tot 2,9); 82% vrouw).

Hasegawan (2015) includeerde voor een retrospectieve studie obese patiënten met astma die bariatrische chirurgie hadden ondergaan ($n=2261$, 87% vrouw). Alle patiënten hadden in de jaren voor de studie (tussen 2005 en 2011) ten minste 1 keer de eerste hulp bezocht of waren opgenomen in het ziekenhuis vanwege een astma-aanval. In de 0 tot 12 maanden en de 13 tot 24 maanden voor de bariatrische chirurgie hadden 22% van de patiënten een astma-aanval met bezoek aan SEH of hospitalisatie. De mediane leeftijd was 41 (range 33 tot 47) jaar. Er werden geen baseline gegevens gerapporteerd over BMI, astmacontrole of longfunctie. In de twee jaar na de ingreep werd het aantal astma-aanvallen met SEH-bezoek of hospitalisatie bijgehouden.

Chapman (2014) onderzocht middels een observationele studie het effect van bariatrische chirurgie bij patiënten met astma (op basis van doktersdiagnose) en verhoogd IgE levels (Th2 high), astma met normale IgE levels (Th2 low) en patiënten zonder astma. De astmapatiënten kregen 12 maanden na de bariatrische ingreep een vervolgmeting. Op baseline hadden patiënten in de Th2-high groep een voorspeld $FEV_1\%$ van $83,2 \pm 8,6$ en een BMI van $47,8 \text{ kg/m}^2$ (range 43,3 tot 58,7). In de Th2-low groep was de voorspeld $FEV_1\%$ $80,6 \pm 6,9$ en de BMI $46,7 \text{ kg/m}^2$ (42,3 tot 50,5). In de groep zonder astma was de $FEV_1\%$ $87,8 \pm 9,7$ en de BMI $48,6 \text{ kg/m}^2$ (42,7 tot 57,6).

Al-Alwan (2014) voerde een prospectieve observationele studie uit bij vrouwen die bariatrische chirurgie ondergingen ($n=23$). Tien patiënten met niet-allergisch astma (volgens doktersdiagnose en fysiologisch bewijs van astma) kregen na 12 maanden een follow-up meting de om longfunctie te testen. De FEV_1 (L) was op baseline $79,8 \pm 10,6$ (significant lager dan niet-astmagroep) en de BMI was $48,58 \pm 10,0$.

Boulet (2012) onderzocht in een prospectieve studie de impact na 12 maanden van biliopancreatic diversion with duodenal switch procedure op astmaparameters in morbide obese astmapatiënten ($n=12$) vergeleken met een controlegroep bestaande uit morbide obese astmapatiënten die geen bariatrische chirurgie ($n=11$) ondergingen. Astmadiagnose was gebaseerd op de American Thoracic Society criteria. De groep patiënten die bariatrie kreeg had een gemiddelde baseline BMI van $51,2 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$; een $ACQ=5,6 \pm 5,1$ en 75% vrouw. De groep zonder bariatrie had een gemiddelde baseline BMI van $45,7 \pm 10,4 \text{ kg/m}^2$ en $ACQ=7,1 \pm 4,5$; 75% vrouw.

De observationele studie van Sideleva (2012) includeerde 26 vrouwen die bariatrische chirurgie ondergingen, 11 vrouwen hadden *adult-onset* astma. Baseline BMI was significant hoger in de astmagroep ($52 \pm 11,2 \text{ kg/m}^2$) vergeleken met de controlegroep ($43,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$). De baseline ACQ werd alleen in de astmagroep gemeten en was $1,79 \pm 1,32$. Alleen de follow-up data van de astmagroep wordt beschreven.

Dixon (2011) voerde een prospectieve observationele studie uit bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen ($n=44$, 78% vrouw). 23 patiënten met astma (met fysiologisch bewijs voor astma) kregen na 12 maanden follow-up metingen. Hun baseline FEV₁ (L) was $82,4 \pm 14,1$ en was significant lager dan bij niet-astmapatiënten. BMI was $51,37 \pm 9,71$ (significant hoger dan de niet-astmagroep).

De observationele studie van Maniscalco (2008) onderzocht of gewichtsverlies geïnduceerd door bariatrische chirurgie na 12 maanden effect heeft op astmaparameters in morbide obese patiënten met mild en matig astma volgens de American Thoracic Society criteria. De gemiddelde leeftijd was 39 jaar. De interventiegroep ($n=12$) bestaande uit vrouwelijke morbide obese astmapatiënten (gemiddelde baseline BMI $45,2 \pm 4,7$ kg/m²; ACT= $18,7 \pm 2,6$), ontving een laparoscopische instelbare maagband (LAGB). Vrouwen met morbide obesitas en astma die de operatie weigerden of niet in aanmerking kwamen voor de operatie, kwamen in de controlegroep ($n=10$; gemiddelde BMI= $44,0 \pm 2,5$; ACT= $18,8 \pm 1,6$) en ondergingen dus geen bariatrische chirurgie onderging.

Resultaten

Astmacontrole (ACQ en ACT)

Zes studies rapporteerden het effect van bariatrische chirurgie op astmacontrole (gemeten met de ACQ of ACT).

Maniscalco (2017) vond een behandelingseffect op astmacontrole tussen de bariatriegroep en de controlegroep op de ACT op het tijdstip van 5 jaar ($\beta \pm SE$: $3,7 \pm 1,1$, $p < 0,001$). Dit betekent dat er tussen de groepen een verschil van 3,7 punten zit na 5 jaar (klinisch relevant verschil > 3 punten). De interactieterm behandeling*follow-up was echter niet significant ($\beta \pm SE$: $-0,02 \pm 1,5$, $p = 0,99$).

In de studie van Van Huisstede (2015) verbeterde de astmacontrole (gemeten met de ACQ) zowel in de groep obese astmapatiënten met bariatrische chirurgie (BS+A), als in de groep obese astmapatiënten zonder bariatrische chirurgie (NBS+A). Beide veranderingen waren klinisch significant ($\geq \Delta 0,5$ punten), van ongeveer 1,2 naar 0,35 (afgelezen van een grafiek) in de BS+A groep, en van ongeveer 1,7 naar 1,0 in de NBS+A groep. De groep obese patiënten zonder astma maar met bariatrische chirurgie verbeterde niet op de ACQ. De groepen werden niet onderling met elkaar vergeleken.

De totaalscore voor astmacontrole, gemeten met de ACQ, in de studie van Boulet (2012) was na 12 maanden klinisch en statistisch significant verbeterd in de interventiegroep (van gemiddeld $\pm SD$ $5,6 \pm 5,1$ naar $0,3 \pm 0,5$, $p = 0,03$). De controlegroep bleef nagenoeg gelijk (van $7,1 \pm 4,5$ naar $7,5 \pm 8,6$, $p = 0,56$).

Maniscalco (2008) zag een jaar na bariatrische chirurgie een significante verbetering in totale ACT-score (van 18,7 naar 22,2; $p < 0,001$). Deze verbetering haalde de klinisch significante grens voor verbetering van > 3 punten. De groep obese astmapatiënten die geen bariatrische chirurgie onderging, hadden geen verandering op de ACT-score (van $18,8 \pm 1,6$ op baseline naar $18,6 \pm 1,5$; $p = 0,73$).

Dixon (2011) vond ook een significante en klinisch relevante verbetering op de ACQ ten opzichte van baseline (van $1,64 \pm 1,06$ naar $0,63 \pm 0,97$, $p < 0,001$). Echter, Sideleva (2012) zag na twaalf maanden na de bariatrische ingreep geen significante verbetering op de ACQ ten opzichte van baseline (van $1,79 \pm 1,32$ naar $0,87 \pm 1,13$, $p = 0,11$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Astmacontrole startte op laag vanwege de observationele studieopzet en is gelijk gebleven.

Kwaliteit van leven (AQLQ)

Maniscalco (2017) gebruikte de mini-AQLQ vragenlijst om kwaliteit van leven te onderzoeken. Er was een behandelingseffect tussen de bariatriegroep en de controlegroep op het tijdstip van 5 jaar ($\beta \pm SE$: $1,25 \pm 0,2$, $p < 0,001$). De interactieterm behandeling*follow-up was echter niet significant ($6,7 \pm 0,007$, $p = 0,83$).

Van Huisstede (2015) zag een verbetering in kwaliteit van leven (gemeten met de AQLQ) in de twee groepen die bariatrische chirurgie ondergingen (met astma (BS+A) had een verbetering van ongeveer 5,6 naar 6,7 (verandering 1,2), en de groep zonder astma (BS-A) had een verbetering van ongeveer 6,3 naar 6,9. Dit waren klinisch relevante verschillen ($\geq 0,5$ punten). De groep obese astmapatiënten die geen bariatrische chirurgie onderging, ondervond geen verbetering op de AQLQ (van ongeveer 5,5 naar 5,8). De groepen werden onderling niet met elkaar vergeleken.

Dixon (2011) vond een significante en klinisch relevante verbetering op de AQLQ ten opzichte van baseline (van $4,87 \pm 1,11$ naar $5,87 \pm 1,70$, $p < 0,01$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven startte op laag vanwege observationele studie-opzet en is gelijk gebleven.

Verbetering longfunctie (FEV₁ %voorspeld)

In totaal namen 8 studies longfunctie mee als uitkomstmaat.

- In de studie van Maniscalco (2017) was na 5 jaar geen behandelingseffect tussen de bariatriegroep en de controlegroep op de FEV₁ %voorspeld ($\beta \pm SE$: $0,13 \pm 0,06$, $p < 0,054$). De interactieterm behandeling*follow-up was echter wel significant ($\beta \pm SE$: $0,28 \pm 0,12$, $p = 0,02$).
- Van Huisstede (2015) zag een verbetering in de voorspelde FEV₁ %voorspeld in de twee groepen die bariatrische chirurgie ondergingen. Patiënten met astma verbeterden van een mediaan van 86% (range 6 tot 119) naar 95% (67 tot 119) ($p < 0,001$, klinisch relevant verschil van $\geq 10\%$); patiënten zonder astma: van 97% (73 tot 125) naar 106% (75 tot 134), $p < 0,001$). De groep astmatische patiënten die geen bariatrische chirurgie ondergingen, verbeterde niet op de FEV₁ %voorspeld.
- Boulet (2012) vond na 1 jaar follow-up een significante verbetering in FEV₁ %voorspeld in de groep patiënten met morbide obesitas en astma: van $95\% \pm 15$ naar $119\% \pm 12$ (klinisch relevant verschil). De longfunctie van de controlegroep (geen bariatrische chirurgie) verbeterde niet (baseline $83\% \pm 1$, 1 jaar: $85\% \pm 14$).
- Maniscalco (2008) zag een jaar na bariatrische chirurgie een significante verbetering in de FEV₁ %voorspeld bij astmapatiënten (van $83\% \pm 14$ naar $87\% \pm 15$, $p = 0,009$). De verbetering haalde de klinisch relevante grens van 10% niet. In de groep astmapatiënten die geen bariatrische chirurgie onderging, werd geen verandering in de FEV₁ %voorspeld gevonden.
- Sideleva (2012) zag na 1 jaar een significante en klinisch relevante verbetering van de FEV₁ %voorspeld bij

- vrouwen met astma (verbetering van $80\% \pm 11$ naar $92\% \pm 14$, $p=0,001$).
- Ook Dixon (2011) vond een significante en klinisch relevante verbetering na bariatrische chirurgie (van $82\% \pm 14$ naar $90\% \pm 14$, $p < 0,01$).
 - Chapman (2014) zag ook significante en klinisch relevante verbeteringen in FEV₁ %voorspeld bij twee astmagroepen (verandering in de T2 high groep: $11\% \pm 8$; in de T2 low groep: $12\% \pm 5$). Er was geen verschil tussen de groepen met verhoogd of verlaagd IgE levels.
 - Al-Alwain (2014) vond een verbetering van 7,4 (95%CI 2,5 tot 12,2) in de bariatriegroep (baseline $79,8\% \pm 10,6$). De verbetering haalde de klinisch relevante grens niet. In de groep patiënten zonder astma verbeterde de longfunctie ook (verandering 5,2 (95%CI 0,9, 9,4). Analyse middels Mixed models liet geen significant verschil zien tussen de groepen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie (FEV₁ %voorspeld) startte op laag vanwege observationele studie-opzet en is gelijk gebleven.

Astma-aanval frequentie

Hasegawa (2015) vond twee jaar na bariatrische chirurgie een lager risico op SEH-bezoek of hospitalisatie als gevolg van een astma-aanval (OR=0,42, 95%CI 0,35 tot 0,50). De afname in risico was gelijk in de eerste 12 maanden na de ingreep als in de 12 maanden daarna. Met name het risico op hospitalisatie was lager dan voor de ingreep (OR 0,29, 95%CI 0,21 tot 0,41).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie startte op laag vanwege observationele studie-opzet en is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (lage patiëntenaantallen).

Corticosteroidreductie/medicatie

Dixon (2011) vond geen significante vermindering in fluticasone dosis (van 331 ± 381 µg/d naar follow-up: 238 ± 329 µg/d, $p=0,16$). Ook het aantal patiënten dat inhalatiecorticosteroiden gebruikte, was niet significant minder (van 16 naar 10, $p=0,21$).

In de studie van Van Huisstede (2015) rapporteerden 6 patiënten het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) op baseline (mediane budesonine equivalentdosis van 600 µg/dag. Na 12 maanden werd ICS voorgeschreven aan 6 patiënten, maar slechts 4 patiënten gebruikten de ICS (mediane dosis 600 µg/dag).

Boulet (2012) rapporteerde zes maanden na de bariatrische ingreep dat 8 van de 12 patiënten konden stoppen met hun inhalatie bronchodilators en 2 met hun inhalatiecorticosteroiden. Na 12 maanden gebruikten slechts twee patiënten (beiden atopisch) nog astmamedicatie. In de groep zonder bariatrie bleef medicatiegebruik gelijk.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat corticosteroidreductie startte op laag vanwege de observationele studie-opzet en is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de effectiviteit van bariatrische chirurgie als (aanvullende) behandeling bij moeilijk behandelbaar en ernstig astma door (morbide) obesitas?

P: patiënten met astma (moeilijk behandelbaar en ernstig) die optimaal behandeld worden;

I: bariatrische chirurgie;

C: placebo, conservatieve behandelingen (medicatie, revalidatie, dieet), usual care;

O: astmacontrole (ACQ), kwaliteit van leven (AQLQ en SGRQ), astma-aanval frequentie, (inhalatie) corticosteroïdreductie, verbetering longfunctie (FEV), fysiologisch FEV₁-verlies, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'verbetering van astmacontrole', en 'verbetering van kwaliteit van leven' voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en 'astma-aanval frequentie', 'corticosteroïdreductie', 'verbetering van de longfunctie', en 'voorkomen van meer dan fysiologisch FEV₁-verlies' voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Verbetering van astmacontrole

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Control Questionnaire (ACQ)¹ of > 3 punten verbetering op de Asthma Control Test (ACT) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering van kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)² of > 4 punten op de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Astma-aanval frequentie

De werkgroep definieerde $\geq 30\%$ afname van aantal astma-aanvallen als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Corticosteroïdreductie

De werkgroep definieerde $\geq 2,5$ mg/dag dosisafname prednison of equivalent van ander corticosteroïd als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering longfunctie

De werkgroep definieerde een toename in FEV₁ $\geq 10\%$ van voorspelde waarde als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 8 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar de plaats van bariatrische chirurgie als aanvullende behandeling bij ernstig astma. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 287 treffers op, waarvan 8 systematische reviews en 31 mogelijke RCT's. Omdat de verwachting was dat er weinig

tot geen studies waren gedaan bij patiënten met ernstig astma, werden patiënten met (licht-matig) astma ook geïncludeerd. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie, mate van ernst van astma, leeftijd van de patiënt (alleen volwassenen), astmagerelateerde uitkomstmaten, en studiegrootte. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 50 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 41 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en negen (observationale) studies definitief geselecteerd.

Resultaten

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Al-Alwan A, Bates JH, Chapman DG, Kaminsky DA, DeSarno MJ, Irvin CG, et al. The nonallergic asthma of obesity. A matter of distal lung compliance. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1494-1502
- 2 - Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir.Med.* 2012 May;106(5):651-660
- 3 - Chapman DG, Irvin CG, Kaminsky DA, Forgione PM, Bates JH, Dixon AE. Influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese. *Respirology* 2014 Nov;19(8):1170-1177
- 4 - Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2011 Sep;128(3):508-15.e1-2
- 5 - Hasegawa K, Tsugawa Y, Chang Y, Camargo CA, Jr. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2015 Aug;136(2):288-94.e8
- 6 - Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir.Med.* 2008 Jan;102(1):102-108
- 7 - Maniscalco M., Zamparelli A.S., Vitale D.F., Faraone S., Molino A., Zedda A., et al. Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: A pilot study. *Respir.Med.* 2017;130:69-74
- 8 - Sideleva O., Black K., Dixon A.E. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 2013;26(4):455-458
- 9 - Sjöström, L., Narbro, K., Sjöström, C. D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., ... & Bengtsson, C. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New England journal of medicine*, 357(8), 741-752.
- 10 - Turk Y, van Huisstede A, Hiemstra PS, Taube C, Braunstahl GJ. Pre-surgical Pulmonary Rehabilitation in Asthma Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes.Surg.* 2017 Nov;27(11):3055-3060
- 11 - Van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* 2015 Jul;70(7):659-667
- 12 - Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior

therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes.* 1989;13 Suppl 2:39-46.

Biologicals als aanvullende behandeling bij ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van immuunmodulerende therapie (biologicals) bij patiënten met ernstig astma?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de toegevoegde waarde van Omalizumab (anti-IgE) als behandeling bij ernstig astma?
2. Wat is de toegevoegde waarde van Mepolizumab (anti-IL-5) als behandeling bij ernstig astma?
3. Wat is de toegevoegde waarde van Reslizumab (anti-IL-5) als behandeling bij ernstig astma?
4. Wat is de toegevoegde waarde van Benralizumab (anti-IL-5R) als behandeling bij ernstig astma?
5. Wat is de toegevoegde waarde van Dupilumab (anti-IL-4R) als behandeling bij ernstig astma?

Aanbeveling

Bespreek de mogelijkheden en risico's van gebruik biologicals met de ernstig astmapatiënt en kom gezamenlijk tot een besluit omtrent de toepassing hiervan. Leg dit besluit vast.

De indicatiestelling voor behandeling met biologicals vindt bij voorkeur plaats in of in nauw overleg met een kennis- of behandelcentrum voor patiënten met ernstig astma (zie ook module Organisatie van zorg).

Overweeg behandeling met omalizumab bij patiënten met ernstig, allergisch, IgE-gemedieerd astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling twee of meer astma-aanvallen per jaar hebben.

Overweeg behandeling met anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) of anti-IL-5R (benralizumab) bij patiënten met ernstig astma met eosinofiele luchtweginflammatie, die ondanks optimale medicamenteuze behandeling twee of meer astma-aanvallen per jaar hebben.

Overweeg behandeling met anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) of anti-IL-5R (benralizumab) bij patiënten met ernstig eosinofiel astma bij wie het astma slechts met onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden onder controle te houden is.

Overweeg behandeling met anti-IL-4R (dupilumab) bij patiënten met ernstig astma met type 2-inflammatie patroon, die ondanks optimale medicamenteuze behandeling twee of meer astma-aanvallen hebben per jaar.

Overweeg behandeling met anti-IL-4R (dupilumab) bij patiënten met ernstig type 2 astma bij wie het astma slechts met onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden onder controle te houden is.

Beoordeel na 4 tot 6 maanden het effect van de behandeling met biologicals en overweeg behandeling te switchen bij onvoldoende effect. Overleg met een kennis- of behandelcentrum over een alternatieve behandeling.

Overwegingen

Omalizumab

Behandeling met omalizumab bij ernstig allergisch astma is mogelijk effectief in het verbeteren van kwaliteit van leven en het reduceren van astma-aanvallen. Slechts bij langere follow-up (> 28 weken) is er een effect zichtbaar op astma-aanvallen, hoewel het verschil met de placebogroep vrij gering is. Het kan veilig subcutaan worden toegediend. Dosis en doseringsfrequentie worden berekend op basis van de hoogte van het totaal IgE in het bloed en het gewicht van de patiënt (EMA, 2012). De toedieningsfrequentie is 1x per 2 of 4 weken. De respons is hoger in patiënten met bloed eosinofielen > 250/mcl en 'fraction exhaled nitric oxide' (FeNO) > 20 ppb. Er is onvoldoende bewijs dat omalizumab ook werkzaam is buiten de doseringstabel. Hoewel er aanwijzingen zijn dat omalizumab ook werkzaam zou kunnen zijn bij niet-allergisch astma is het bewijs hiervoor vooralsnog te beperkt om hier enige aanbeveling over te kunnen doen (Pillai, 2016). Gezien de hoge kosten is het enkel geïndiceerd voor patiënten met ernstig IgE-gemedieerd allergisch astma.

Omalizumab lijkt een gunstig veiligheidsprofiel te hebben. Met betrekking tot eventuele bijwerkingen op langere termijn is er mogelijk een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie, zoals TIA of myocardinfarct (Iribarren, 2017).

Op basis van twee studies (Nopp, 2010; Ledford, 2017) lijkt het mogelijk te zijn om bij astmapatiënten die meer dan 5 jaar omalizumab hebben gebruikt, te proberen de behandeling te stoppen. De kans op een astma-aanval is weliswaar hoger in de groep die stopt dan in de omalizumabgroep, maar iets meer dan de helft van de patiënten kreeg helemaal geen astma-aanval meer. Een subanalyse in de studie van Ledford (2017) liet zien dat de patiënten die ten tijde van het stoppen van de omalizumab hoge eosinofielen in het bloed hadden (> 300) 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.

Mepolizumab

Behandeling met mepolizumab bij ernstig eosinofiel astma is effectief, met name bij patiënten, bij wie ondanks behandeling met een combinatie hoge dosis ICS/LABA regelmatig astma-aanvallen optreden en eosinofiele inflammatie persisteert. In een aantal studies van goede kwaliteit is een klinisch relevante reductie in astma-aanvallen en verbetering van kwaliteit van leven aangetoond. Daarnaast lijkt een afname in behoefte aan onderhoudsbehandeling met orale steroïden en verbetering in astmacontrole waarschijnlijk. In de studie van Bel (2014) worden de verbeteringen in ACQ, AQLQ, exacerbaties en longfunctie in de actieve behandelgroep waarschijnlijk zelfs nog onderschat. Mepolizumab is geregistreerd voor subcutane toediening (100 mg/ 4 weken).

Behandeling met mepolizumab dient voorbehouden te blijven voor patiënten met verhoogde perifere eosinofilie, waarbij als criterium wordt aanbevolen bloed eo's > 300 of > 150 bij astmapatiënten die chronisch orale corticosteroïden gebruiken (Sectie Astma & Allergie NVALT 2016), of bij patiënten waarbij een verhoogde

eosinofiele inflammatie in de luchtwegen wordt gevonden met sputum inductie en de eosinofiele cellen > 2% zijn.

Mepolizumab lijkt een gunstig veiligheidsprofiel te hebben. De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie \geq 5%) zijn hoofdpijn, reactie op injectieplaats, rugpijn en moeheid. Bij mepolizumab kunnen daarnaast urineweginfecties optreden. Met betrekking tot eventuele bijwerkingen op langere termijn kan nog geen uitspraak worden gedaan. Evenmin kan op dit moment aangegeven worden hoe lang de behandeling gecontinueerd dient te worden. Gezien de hoge kosten is het enkel geïndiceerd voor patiënten met ernstig astma met aantoonbare eosinofiele inflammatie.

Reslizumab

Behandeling met reslizumab bij ernstig eosinofiel astma is effectief, met name bij patiënten bij wie ondanks behandeling met een combinatie hoge dosis ICS/LABA regelmatig astma-aanvallen optreden. In een aantal studies van goede kwaliteit is een klinisch relevante reductie in astma-aanvallen aangetoond. Behandeling met reslizumab dient voorbehouden te blijven voor patiënten met verhoogde perifere eosinofilie, waarbij als criterium wordt aanbevolen bloed eo's > 400 of > 150 bij astmapatiënten die chronisch orale corticosteroïden gebruiken. Reslizumab is geregistreerd voor intraveneuze toediening (3mg/kg/ 4 weken) en is de enige anti-IL-5 waarbij de dosis afhankelijk is van het gewicht.

Reslizumab lijkt een gunstig veiligheidsprofiel te hebben. Een bijwerking die bij 1 tot 10% van de patiënten voorkomt, is stijging van het serumcreatin kinase. Deze bijwerking is tijdelijk en asymptomatisch (SmPC, 2019). Met betrekking tot eventuele bijwerkingen op langere termijn kan nog geen uitspraak worden gedaan. Evenmin kan op dit moment aangegeven worden hoe lang de behandeling gecontinueerd dient te worden.

Een nadeel is de intraveneuze toediening, wat overigens geen bezwaar hoeft te zijn voor een poliklinische setting. Gezien de hoge kosten is het enkel geïndiceerd voor patiënten met ernstig astma met aantoonbare eosinofiele inflammatie.

Benralizumab

Behandeling met benralizumab bij ernstig eosinofiel astma is effectief, met name bij patiënten, bij wie ondanks behandeling met een combinatie hoge dosis ICS/LABA regelmatig astma-aanvallen optreden. In een aantal studies van goede kwaliteit is een klinisch relevante reductie in astma-aanvallen aangetoond. Daarnaast lijkt een afname in behoefte aan onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden en verbetering in astmacontrole waarschijnlijk. In de studie van Nair (2017) worden de verbeteringen in ACQ, AQLQ, exacerbaties en longfunctie in de actieve behandelgroep waarschijnlijk zelfs nog onderschat. Behandeling met benralizumab dient voorbehouden te blijven voor patiënten met verhoogde perifere eosinofilie, waarbij als criterium wordt aanbevolen bloed eo's > 300 of > 150 bij astmapatiënten die chronisch orale corticosteroïden gebruiken. Benralizumab is geregistreerd voor 30 mg subcutane toediening en kan na de eerste drie injecties (a 4 weken) 8-wekelijks worden toegediend.

Benralizumab lijkt een gunstig veiligheidsprofiel te hebben. De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie \geq 1%) zijn faryngitis, overgevoeligheidsreacties, koorts en reacties op de injectieplaats. Met betrekking tot eventuele bijwerkingen op langere termijn kan nog geen uitspraak worden gedaan. Evenmin kan op dit moment

aangegeven worden hoe lang de behandeling gecontinueerd dient te worden. Gezien de hoge kosten is het enkel geïndiceerd voor patiënten met ernstig astma met aantoonbare eosinofiele inflammatie.

Dupilumab

Dupilumab heeft een aangetoonde effectiviteit op vrijwel alle uitkomstmaten. In een aantal studies van goede kwaliteit is een klinisch relevante reductie in astma-aanvallen en afname in behoefte aan onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden aangetoond. Daarnaast lijkt een verbetering van kwaliteit van leven, astmacontrole en longfunctie waarschijnlijk. In de studie van Rabe (2018) worden de verbeteringen in ACQ, exacerbaties en longfunctie in de actieve behandelgroep waarschijnlijk zelfs nog onderschat. Dupilumab is door de EMA geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig astma met type 2-inflammatie patroon gekenmerkt door verhoogde bloed-eosinofielen en/of verhoogde FeNO. Het is in 2 dosis beschikbaar (200 en 300 mg) en wordt iedere 2 weken toegediend. De eerste dosis bestaat uit 2 injecties (400 resp 600 mg). De 300 mg/2 weken is geadviseerd voor astmapatiënten die systemische corticosteroïden gebruiken of bij wie er tevens sprake is van matig tot ernstig constitutioneel eczeem of neuspoliepen. Dupilumab is ook voor beide indicaties afzonderlijk geregistreerd. Wanneer dit niet het geval is, dan is 200 mg/2 weken voldoende. Gezien de hoge kosten is het enkel geïndiceerd voor patiënten met ernstig astma met een type 2-inflammatie patroon.

Dupilumab lijkt een gunstig veiligheidsprofiel te hebben. Bijwerkingen zijn vergelijkbaar met andere biologicals, met uitzondering van oogklachten hetgeen bij dupilumabgebruik kan voorkomen, met name wanneer er ook sprake is van atopisch eczeem. Dit betreft met name niet-ernstige oogklachten, zoals conjunctivitis of blefaroconjunctivitis, maar er zijn ook ernstigere oogklachten gemeld, waaronder limbale-stamceldeficiëntie. Incidenteel kan een tijdelijke toegenomen bloedeosinofilie worden gezien. Bij eo's > 3000 per μL kan dit potentieel leiden tot eindorgaanschade en dient de behandeling te worden gestopt. Met betrekking tot eventuele bijwerkingen op langere termijn kan nog geen uitspraak worden gedaan. Evenmin kan op dit moment aangegeven worden hoe lang de behandeling gecontinueerd dient te worden.

Overkoepelende overwegingen - samenvatting en selectie van patiënten geschikt voor biological behandeling (Figuur 6 en 7)

Nu we de beschikking hebben gekregen over deze nieuwe biologicals voor de behandeling van ernstig astma, is er eindelijk hoop op een bijna normaal leven voor een deel van de patiënten met deze invaliderende ziekte. Als het veiligheidsprofiel van deze biologicals zo goed blijft als tot heden het geval is, zullen deze geneesmiddelen een belangrijke doorbraak betekenen in de behandeling van ernstig astma.

Ondanks dit veelbelovende nieuws zijn er nog steeds veel vragen, valkuilen en dilemma's in de behandeling van patiënten met ernstig astma in de dagelijkse praktijk.

Allereerst is het belangrijk bij patiënten met ernstig ongecontroleerd astma om te (her)checken of alle factoren aangepakt zijn en waar mogelijk geëlimineerd die astmasymptomen kunnen verergeren, waaronder slechte therapietrouw, psychopathologie, inadequate inhalatietechniek, aanhoudende blootstelling aan sensibiliserende of niet-sensibiliserende triggers, comorbiditeiten, of gebruik van medicijnen zoals bètablokkers of NSAID's (Van der Meer, 2016).

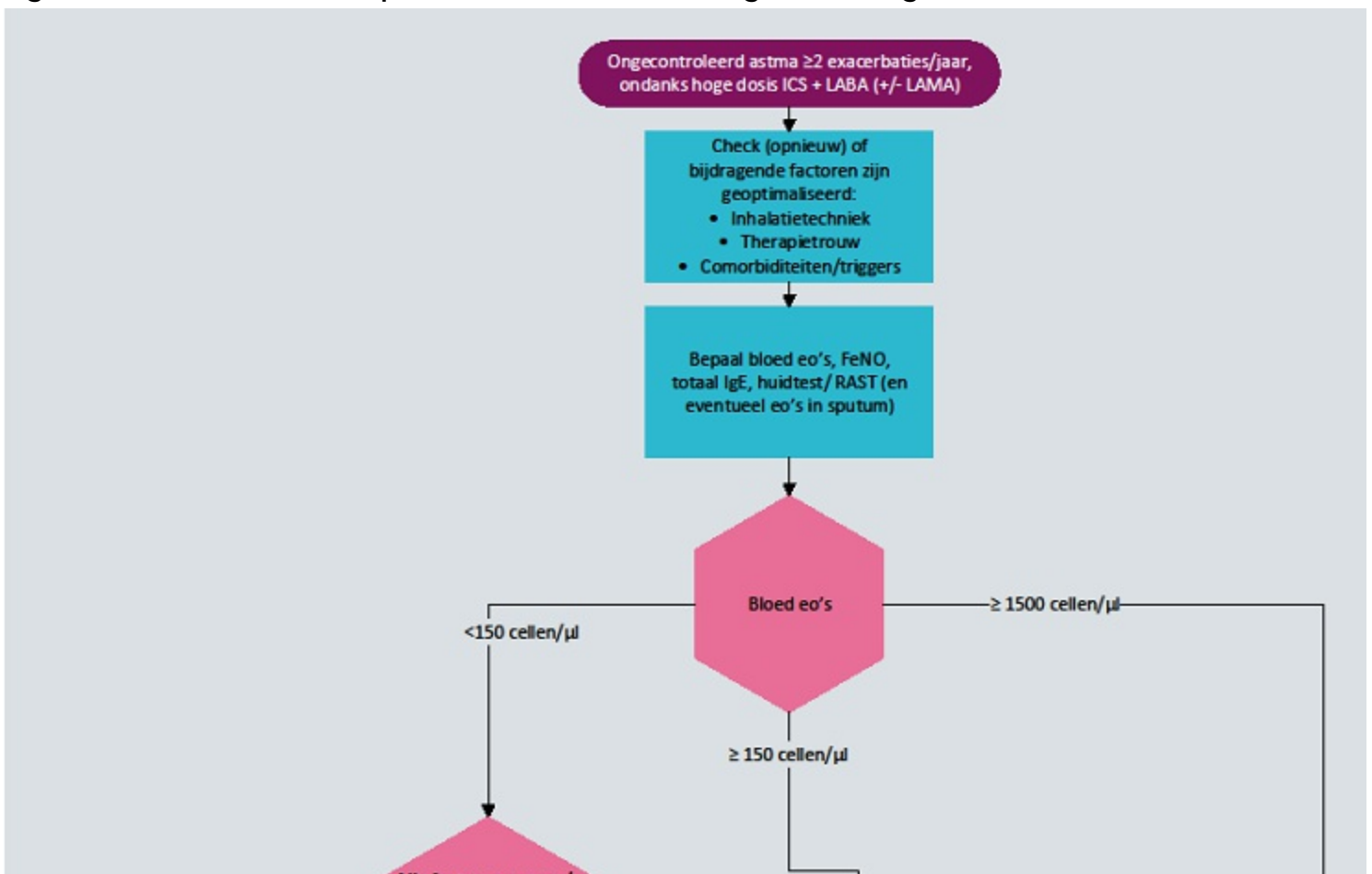
Vervolgens is het essentieel om bij elke individuele patiënt te testen of de astmasymptomen gerelateerd zijn aan

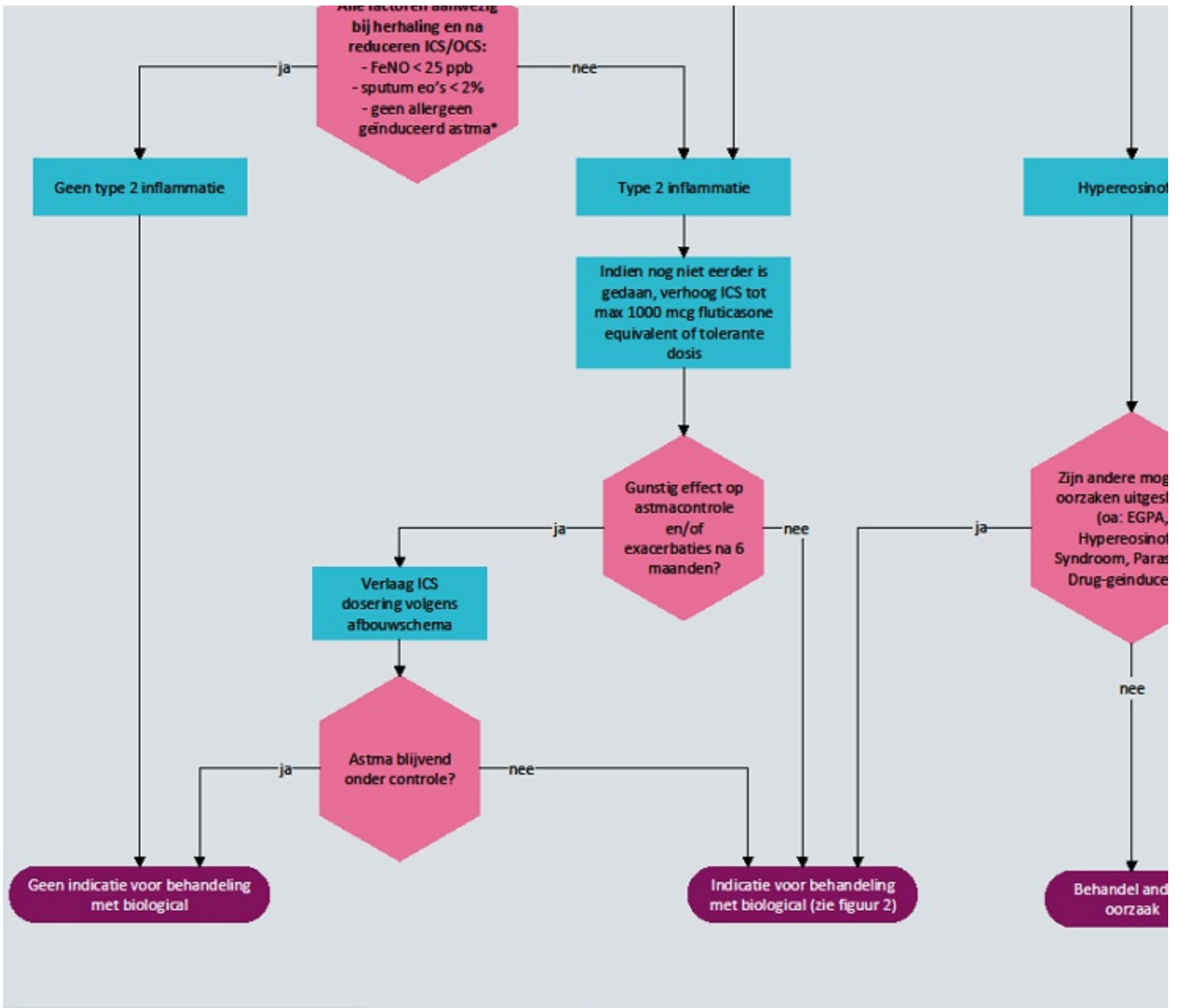
actieve type 2 inflammatie van de luchtwegen (zie figuur 1). Momenteel wordt dit het beste weerspiegeld door verhoogde surrogaatmarkers waaronder totaal IgE, bloed of sputum eosinofielen, of uitgeademde NO (Lim, 2018). Afkapwaarden van deze markers zijn nog steeds onderwerp van discussie, maar om praktische redenen zijn in het huidige algoritme afkapwaarden door de richtlijnwerkgroep voorgesteld. Een herhaalde meting van deze markers is nodig om type 2 inflammatie met zekerheid te bevestigen of uit te sluiten (Coumou, 2018). Hierbij kan het meten van type 2 markers ten tijde van een astma-aanval belangrijk zijn om het onderliggende mechanisme te begrijpen dat de astma-aanval veroorzaakt en type 2 inflammatie aan te tonen. Indien bloed of FeNo bij herhaling geen type 2 inflammatie tonen, maar wel type 2 inflammatie vermoed wordt, onder andere op grond van goed responderen op OCS, wordt aanbevolen om sputuminductie uit te voeren in een astma kennis- of behandelcentrum.

Het is belangrijk om te beseffen dat type 2 inflammatie onderdrukt kan worden bij patiënten die chronische OCS gebruiken. Bij deze patiënten kunnen type 2-markers weer verschijnen zodra de dosis OCS geleidelijk wordt verlaagd.

Bij patiënten met zeer hoge waarden van bloed eosinofielen (≥ 1500 cellen/ mL) of die hoge doses OCS nodig hebben (> 20 mg/ dag prednison-equivalent) om type 2 inflammatie te onderdrukken, is het raadzaam om andere oorzaken uit te sluiten (bijvoorbeeld parasitaire infecties, drug-geïnduceerd, hypereosinofiel syndroom, eosinofiele granulomatose en polyangiïtis (EGPA)).

Figuur 6 Selectie van astmapatiënten voor behandeling met biologicals





Legenda
 ICS inhalatie corticosteroiden
 OCS orale corticosteroiden
 LABA langwerkende bèta-agonisten
 LAMA langwerkende anticholinergica
 eo's eosinofielen
 FeNO fraction exhaled nitric oxide
 RAST Radioallergosorbent
 EGPA Eosinofiele Granulomatose met PolyAngiitis

* Allergeen geïnduceerd astma: IgE ≥ 75 IE/L in combinatie met positieve allergie anamnese



NB1: Dit stroomschema hoort bij de richtlijn 'ernstig astma'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.
 NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.

Federatie Medisch Specialisten
 Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 © 2020 Versie 1 (24-02-2020)

Bij patiënten met ernstig ongecontroleerd astma en een bewezen type 2 inflammatie kunnen biologicals worden overwogen. Niet al deze patiënten reageren echter even succesvol op biologicals. Sommigen reageren zeer goed op een anti-IL-5 of anti IL-5-receptor, anderen veel beter op anti-IgE of een anti-IL-4-receptor. Tevens is er het dilemma met betrekking tot de selectie tussen beschikbare anti-IL-5/ IL-5R-biologicals (mepolizumab, reslizumab of benralizumab). Hoewel er weinig gegevens beschikbaar zijn om te adviseren van welk anti-IL-5-

geneesmiddel de patiënt waarschijnlijk het meeste baat zal hebben, leert de praktijk dat de drie middelen niet uitwisselbaar zijn. Het ontbreken van respons op 1 anti-IL-5(R) middel sluit een goede respons op een ander anti-IL-5(R) middel zeker niet uit. Dit vraagt om het beschikbaar houden van de verschillende middelen zodat de mogelijkheid om een ander middel te proberen in voorkomende gevallen openblijft. Helaas kan met de momenteel beschikbare biomarkers de respons op een specifiek biological niet worden voorspeld bij de individuele patiënt met type 2-inflammatie (Carr, 2018). Dit vereist meer specifieke biomarkers geassocieerd met geactiveerde moleculaire routes. Op basis van de beschikbare onderzoeken en eigen klinische ervaring hebben we een suggestie gedaan voor een behandelalgoritme betreffende biologicals. Dit algoritme wordt aangeboden ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk, waarbij duidelijk mag zijn dat de effectiviteit van dit algoritme niet is geëvalueerd.

Indien verschillende opties voorhanden zijn, kan de keuze voor een bepaald middel medebepaald worden op grond van toedieningsvorm, gewichtsafhankelijke doseringsmogelijkheid, doseringsinterval of mogelijkheid van thuis/zelftoediening. Omalizumab wordt 2 tot 4-wekelijks subcutaan toegediend volgens doseerschema gebaseerd op totaal IgE en gewicht. Mepolizumab wordt toegediend als een vaste subcutane dosering elke 4 weken, en reslizumab als een 4-wekelijkse intraveneuze dosering welke gewichtsafhankelijk is. Daarnaast wordt benralizumab gegeven in een 8-wekelijkse vaste subcutane dosering (na opstartfase). Als laatste heeft dupilumab een 2-wekelijks vaste subcutane dosering. Zelftoediening is voor alle biologicals inmiddels beschikbaar. De werkgroep adviseert na aanvang van behandeling met biological eerst de OCS af te bouwen en zo mogelijk te stoppen, en vervolgens pas de andere add-on medicatie. Ten aanzien van ICS wordt geadviseerd na 3 tot 6 maanden waar mogelijk af te bouwen, maar wel minimaal een middelhoge dosis (zie module Diagnostiek, tabel 2) te handhaven. Verder adviseert de werkgroep alert te blijven ten aanzien van de mogelijkheid van bijnierschorsinsufficiëntie bij het afbouwen/staken van de OCS. De werkgroep beveelt aan om bij afbouw prednison ≤ 5 mg/dag standaard ochtendcortisol te bepalen en bij ochtendcortisolwaarden < 250 nmol/L ook een ACTH stimulatietest te laten verrichten.

Het effect van biological behandeling moet na 4 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Het besluit om al dan niet de behandeling te continueren wordt gewoonlijk in samenspraak tussen patiënt en behandelaar genomen en gebaseerd op zowel objectieve metingen als ook subjectieve beoordeling, waarbij ruime ervaring bij de behandelaar uitermate behulpzaam kan zijn. Er is nog geen eenduidigheid hoe respons gedefinieerd dient te worden, maar er wordt sterk aanbevolen om gebruik te maken van objectieve gegevens, waarin het evalueren van OCS-dosering, astma-aanval frequentie, astmacontrole, kwaliteit van leven en longfunctie nuttig lijken te zijn. Als het effect niet bevredigend is en er andere biologicals beschikbaar zijn, kan worden overwogen om over te schakelen naar een ander type 2 biological, waarna het effect opnieuw na 4 tot 6 maanden dient te worden geëvalueerd. Als er geen alternatief biological beschikbaar is, kan de proefperiode worden verlengd tot maximaal 1 jaar voor een mogelijke later optredende respons.

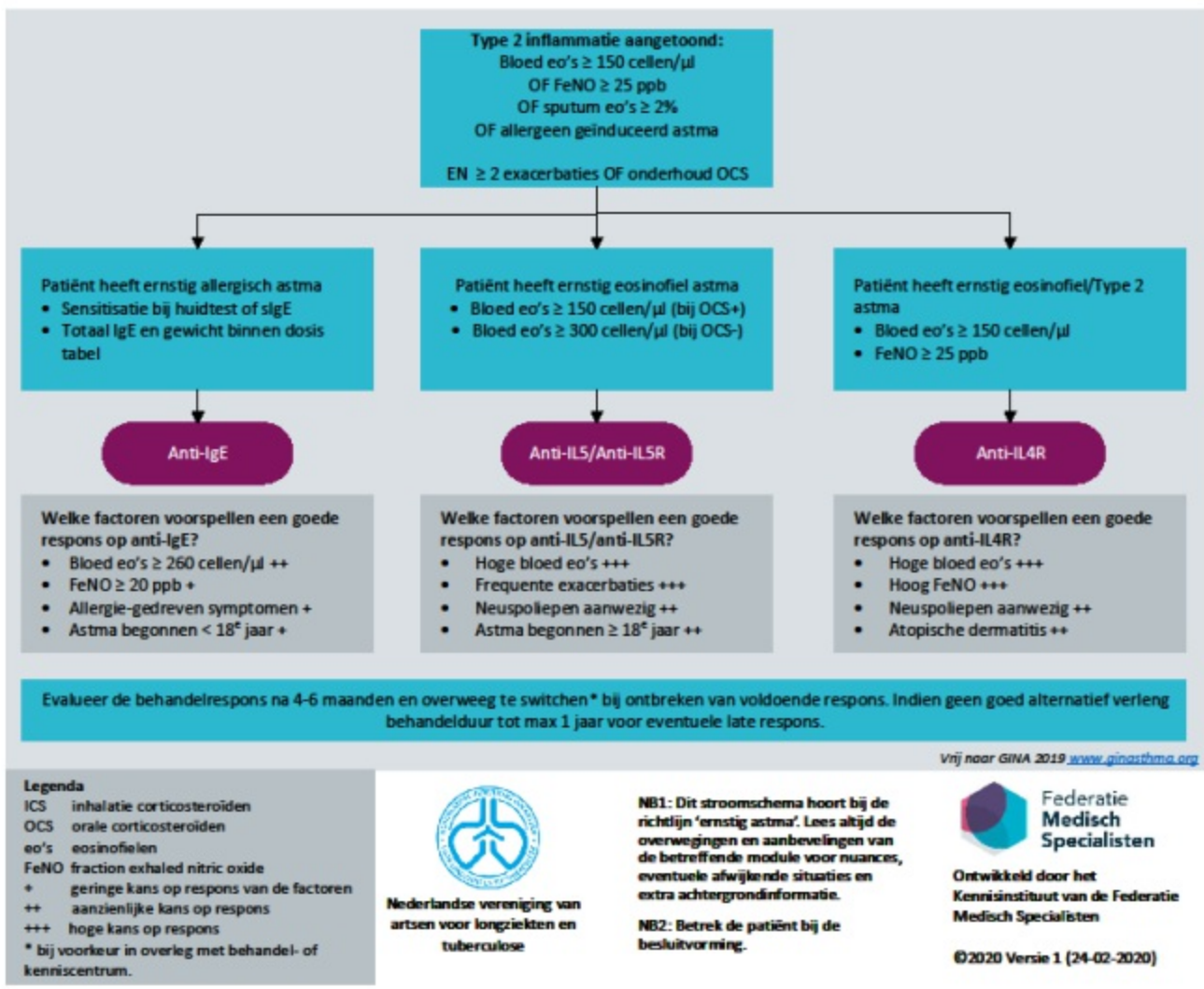
In RCT's, real-life studies en klinische ervaringen lijkt 60 tot 80% van de behandelde patiënten een goede respons te hebben op biological behandeling. Waarschijnlijk is er een klein percentage patiënten met type 2 inflammatie dat niet respondeert op alle momenteel 5 beschikbare biologicals. Voor deze patiënten kan OCS in onderhoudsdosis nodig blijken of een andere aanvullende behandeling worden overwogen te weten: bronchiale thermoplastiek, hooggebergtebehandeling, longrevalidatie, gewichtsvermindering of macroliden. Richtlijnen

voor het veilig afbouwen van orale corticosteroïden zijn nog niet beschikbaar, maar men zou de taperingschema's van de OCS-reductie trials met mepolizumab en benralizumab kunnen gebruiken (Bel, 2014; Nair, 2017).

Bij patiënten die geen type 2 inflammatie vertonen na uitgebreid testen (bloed-eosinofielen < 0,15 en sputum-eosinofielen < 2% en FeNO < 25 ppb en IgE < 75 IE L), zelfs na verlaging van de dosis OCS, is het toedienen van type 2 biologicals niet nuttig (Papi, 2018). Bij die patiënten moet men blijven zoeken naar andere factoren die astmasymptomen kunnen verergeren (Van der Meer, 2016). Afhankelijk van de bevindingen kan andere therapie geschikt zijn te weten: hooggebergtebehandeling, longrevalidatie, gewichtsvermindering, macroliden, bronchiale thermoplastiek.

In dit tijdperk van snelle ontwikkeling en een schat aan nieuwe behandelingen met een groot potentieel voor ernstige astmapatiënten, kan het voor artsen in de dagelijkse praktijk een uitdaging zijn om behandelingskeuzes te maken voor individuele patiënten. Hopelijk biedt het algoritme enige sturing en kan het bijdragen aan de personalized behandeling van ernstig astma (Chung, 2019).

Figuur 7 Stroomschema voor keuze* biological in type 2 ernstig astma



Indicatiestelling

Gezien het bovenstaande en mede omdat de behandeling kostbaar is, wordt geadviseerd de indicatiestelling voor behandeling met biologicals bij voorkeur plaats te laten vinden in overleg met een kennis- of behandelcentrum voor ernstig astma. Overleg met een kennis- en behandelcentra bij zwangerschap(svens).

De uiteindelijke keuze van de biological hangt af van het klinische plaatje, de aard van de inflammatie, de frequentie van toediening, de wens van de patiënt en de mogelijkheden voor zelftoediening. De verschillende productkenmerken van de biologicals staan beschreven in tabel 1, zodat mede aan de hand hiervan een optimale keus gemaakt kan worden.

Tabel 1 Productkenmerken biologicals volgens SMPC (samenvatting van productkenmerken)

	Verpakking en toedieningsvorm	Frequentie en wijze van toedienen	Toediening toegestaan volgens SMPC door:
<i>omalizumab</i> <i>Xolair®</i>	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®;	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg
	wegwerpspuit 75 en 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®;	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg patiënt*
<i>mepolizumab</i> <i>Nucala®</i>	poeder voor injectievloeistof 100 mg	100 mg subcutaan eens per 4 weken	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg
	voorgevulde pen 100 mg	100 mg subcutaan eens per 4 weken	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg patiënt*
<i>reslizumab</i> <i>Cinqaero®</i>	concentraat voor oplossing voor infusie 10 mg/ml. 25 en 100 mg injectieflacons	3 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus eens per 4 weken	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg
<i>benralizumab</i> <i>Fasenra®</i>	voorgevulde spuit 30 mg	30 mg subcutaan elke 4 weken gedurende de eerste 3 giften, daarna 30 mg elke 8 weken	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg patiënt*
	voorgevulde pen 30 mg	30 mg subcutaan elke 4 weken gedurende de eerste 3 giften, daarna 30 mg elke 8 weken	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg patiënt*
<i>dupilumab</i> <i>Dupixent®</i>	wegwerpspuit 200 en 300 mg	startdosis 400 mg en vervolgens 200 mg elke 2 weken subcutaan; bij gebruik van orale corticosteroïden of bij comorbide matig tot ernstig constitutioneel eczeem startdosis 600 mg en vervolgens 300 mg elke 2 weken subcutaan	beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg patiënt*

***mits de patiënt juist geïnstrueerd is en in staat is zelftoediening toe te passen**

Inleiding

Astma is een complexe en heterogene aandoening waarbinnen verschillende subgroepen/fenotypen kunnen worden onderscheiden. Eosinofiele luchtweginflammatie wordt beschouwd als een van de belangrijkste, te beïnvloeden, kenmerken van astma. Aanvankelijk stond astma geassocieerd met eosinofiele luchtweginflammatie bekend als Th2-hoog astma vanwege de centrale rol van T-helper (Th) 2-cellen en bijbehorende cytokines (IL-4, IL-5 en IL-13) (Woodruff, 2009). In 2011 werd een andere belangrijke immuuncel geïdentificeerd, de type 2 innate lymphoid cell (ILC2) (Mjösberg, 2011). Deze ILC2 cellen zijn in staat grote hoeveelheden IL-5 en IL-13 vrij te geven na blootstelling aan niet-specifieke stimuli zoals microben en verontreinigende stoffen (Godar, 2018). Sindsdien is de naam van 'Th2 astma' gewijzigd in 'type 2 astma' (Eger, 2019). Bij zowel het allergisch astma dat op kinderleeftijd ontstaat als ook het zogeheten late-onset eosinofiel, vaak niet-allergisch, astma speelt type 2 inflammatie een belangrijke rol. Op dit moment zijn er 5 biologicals beschikbaar voor de behandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie, en zijn er nog verschillende monoclonale antilichaam en 'small molecule' behandelingen in ontwikkeling (Bel, 2017). In aanvulling op het reeds jaren beschikbare omalizumab (anti-IgE) betreft dit monoclonale antilichamen gericht tegen IL-5 (mepolizumab, reslizumab), IL-5 receptor alpha (benralizumab) en IL-4 receptor alpha (dupilumab).

Al deze biologicals richten zich tegen receptoren, cytokines of eiwitten die een belangrijke rol spelen in de "type 2" inflammatie: IL-4 stimuleert de productie van IgE door B-cellen en IgE activeert mestcellen, basofielen en dendritische cellen tot het vrijkomen van ontstekingsmediatoren, IL-5 is het belangrijkste cytokine voor het rekruteren en activeren van eosinofiele cellen en IL-13 stimuleert gladde spiercellen en mucus productie (Israel, 2017). IL-4 en IL-13 kunnen beide worden geremd door blokkade van de IL-4 receptor.

Voorheen waren systemische corticosteroiden de enige effectieve behandeling voor patiënten met ernstig astma en type 2 inflammatie. In aanvulling op de reeds jaren beschikbare omalizumab (anti-IgE) zijn er met de komst van nieuwe biologicals alternatieven bijgekomen voor deze groep van de ernstig astmapatiënten met veel minder bijwerkingen dan de orale corticosteroiden. In deze module wordt de effectiviteit van de vijf verschillende biologicals in kaart gebracht.

Conclusies

Omalizumab

Verbetering van astmacontrole

Laag GRADE	Behandeling met omalizumab lijkt niet te resulteren in een verbetering van astmacontrole, gemeten met ACQ, in patiënten met ernstig allergisch astma. <i>Bronnen: (Garcia, 2013)</i>
-----------------------	---

Verbetering van kwaliteit van leven

Redelijk GRADE	Behandeling met omalizumab resulteert mogelijk in een, niet-klinisch relevante, verbetering van kwaliteit van leven in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Hanania, 2011; Humbert, 2005; Holgate, 2004)</i>
---------------------------	--

Astma-aanval frequentie

Laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of omalizumab de astma-aanval frequentie doet afnemen. Op de korte termijn lijkt omalizumab geen effect te hebben, op langere termijn zou het mogelijk kunnen leiden tot minder astma-aanvallen.</p> <p><i>Bronnen: (Hanania, 2011; Humbert, 2005; Holgate, 2004; Chanez, 2010; Garcia, 2013)</i></p>
-----------------------	---

Corticosteroidreductie

- GRADE	<p>Er is onvoldoende onderzoek bij volwassenen met ernstig astma om de effecten van omalizumab op corticosteroidreductie te kunnen beoordelen.</p>
--------------------	--

Verbetering longfunctie

Laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of omalizumab de longfunctie doet verbeteren.</p> <p><i>Bronnen: (Humbert, 2005; Chanez, 2010; Garcia, 2013)</i></p>
-----------------------	--

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	<p>Behandeling met omalizumab resulteert waarschijnlijk niet in het optreden van ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling in patiënten met ernstig astma.</p> <p><i>Bronnen: (Humbert, 2005; Holgate, 2004; Chanez, 2010; Garcia, 2013; Hanania, 2011)</i></p>
---------------------------	--

MepolizumabVerbetering van astmacontrole

Redelijk GRADE	<p>Behandeling met mepolizumab resulteert mogelijk in een, niet-klinisch relevante, verbetering van astmacontrole in patiënten met ernstig astma.</p> <p><i>Bronnen: (Bel, 2014; Ortega, 2014; Chupp, 2017)</i></p>
---------------------------	---

Verbetering van kwaliteit van leven

Hoog GRADE	<p>Behandeling met mepolizumab geeft een klinisch relevante verbetering van kwaliteit van leven in patiënten met ernstig astma.</p> <p><i>Bronnen: (Bel, 2014; Ortega, 2014; Chupp, 2017)</i></p>
-----------------------	---

Astma-aanval frequentie

Hoog GRADE	<p>Behandeling met mepolizumab geeft een klinisch relevante afname van de jaarlijkse astma-aanval frequentie in patiënten met ernstig astma.</p> <p><i>Bronnen: (Bel, 2014; Ortega, 2014; Chupp, 2017)</i></p>
-----------------------	--

Corticosteroidreductie

Redelijk GRADE	Behandeling met mepolizumab lijkt een klinisch relevante reductie in corticosteroidgebruik te geven in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Bel, 2014)</i>
---------------------------	--

Verbetering longfunctie

Laag GRADE	Behandeling met mepolizumab lijkt mogelijk een niet klinisch relevante verbetering van de longfunctie (FEV ₁) te geven. <i>Bronnen: (Bel, 2014; Ortega, 2014; Chupp, 2017)</i>
-----------------------	---

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Behandeling met mepolizumab resulteert waarschijnlijk niet in het optreden van ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling van patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Bel, 2014; Ortega, 2014; Chupp, 2017)</i>
---------------------------	--

Reslizumab

Verbetering van astmacontrole

Redelijk GRADE	Behandeling met reslizumab resulteert mogelijk in een, niet-klinisch relevante, verbetering van astmacontrole in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Li, 2017)</i>
---------------------------	---

Verbetering van kwaliteit van leven

Redelijk GRADE	Behandeling met reslizumab resulteert mogelijk in een, niet-klinisch relevante, verbetering van kwaliteit van leven in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Castro, 2015; Bjermer, 2016)</i>
---------------------------	--

Astma-aanval frequentie

Hoog GRADE	Behandeling met reslizumab geeft een klinisch relevante afname van de astma-aanval frequentie in patiënten met matig tot ernstig astma. <i>Bronnen: (Li, 2017)</i>
-----------------------	---

Corticosteroidreductie

GRADE	Er is onvoldoende onderzoek bij volwassenen met ernstig astma om de effecten van reslizumab op corticosteroidreductie te kunnen beoordelen.
--------------	---

Verbetering longfunctie

Redelijk GRADE	Behandeling met reslizumab geeft waarschijnlijk geen klinische relevante verbetering van de longfunctie (FEV ₁) in patiënten met matig tot ernstig astma. <i>Bronnen: (Li, 2017)</i>
---------------------------	---

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Behandeling met reslizumab resulteert waarschijnlijk niet in het optreden van ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling van patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Li, 2017)</i>
---------------------------	---

BenralizumabVerbetering van astmacontrole

Redelijk GRADE	Behandeling met benralizumab geeft mogelijk een verbetering van astmacontrole in patiënten met ernstig astma. Deze verbetering is klinisch relevant in patiënten met OCS-afhankelijk astma. <i>Bronnen: (Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016; Nair, 2017)</i>
---------------------------	---

Verbetering van kwaliteit van leven

Redelijk GRADE	Behandeling met benralizumab geeft mogelijk een, niet-klinisch relevante verbetering van kwaliteit van leven in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016; Nair, 2017)</i>
---------------------------	--

Astma-aanval frequentie

Hoog GRADE	Behandeling met benralizumab geeft een klinisch relevante afname van de astma-aanval frequentie in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016; Nair, 2017)</i>
-----------------------	---

Corticosteroïdreductie

Redelijk GRADE	Behandeling met benralizumab lijkt een klinische relevante reductie in corticosteroïd gebruik te geven in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Nair, 2017)</i>
---------------------------	--

Verbetering longfunctie

Redelijk GRADE	Behandeling met benralizumab resulteert waarschijnlijk in een niet klinisch relevante verbetering van de longfunctie in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016; Nair, 2017)</i>
---------------------------	--

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Behandeling met benralizumab resulteert waarschijnlijk niet in het optreden van ernstige bijwerkingen in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Bleecker, 2016; FitzGerald, 2016; Nair, 2017)</i>
---------------------------	---

DupilumabVerbetering van astmacontrole

Redelijk GRADE	Behandeling met dupilumab resulteert waarschijnlijk in een verbetering van astmacontrole in patiënten met matig tot ernstig astma. <i>Bronnen: (Wenzel, 2016; Castro, 2018; Rabe, 2018)</i>
---------------------------	--

Verbetering van kwaliteit van leven

Redelijk GRADE	Behandeling met dupilumab resulteert waarschijnlijk in een verbetering van kwaliteit van leven in patiënten met matig tot ernstig astma en ≥ 300 eosinofielen per μL . <i>Bronnen: (Wenzel, 2016; Castro, 2018)</i>
---------------------------	--

Astma-aanval frequentie

Hoog GRADE	Behandeling met dupilumab leidt tot een afname van de astma-aanval frequentie in patiënten met matig tot ernstig astma. <i>Bronnen: (Wenzel, 2016; Castro, 2018; Rabe, 2018)</i>
-----------------------	---

Corticosteroidreductie

Redelijk GRADE	Behandeling met dupilumab resulteert waarschijnlijk in een reductie van corticosteroidgebruik in patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Rabe, 2018)</i>
---------------------------	---

Verbetering longfunctie

Redelijk GRADE	Behandeling met dupilumab resulteert waarschijnlijk in een verbetering van de longfunctie in patiënten met matig tot ernstig astma. <i>Bronnen: (Wenzel, 2016; Castro, 2018; Rabe, 2018)</i>
---------------------------	---

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Behandeling met dupilumab resulteert waarschijnlijk niet in het optreden van ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling in patiënten met matig tot ernstig astma. <i>Bronnen: (Wenzel, 2016; Castro, 2018; Rabe, 2018)</i>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Omalizumab (anti-IgE)

Beschrijving studies

Er is één systematische review (Normansell, 2014) geïnccludeerd die vijf RCT's beschrijft (Chanez, 2010; Hanania, 2011; Humbert, 2005; Garcia, 2013; Holgate, 2004), die de effecten van omalizumab onderzochten in volwassen en adolescente patiënten met ernstig of ongecontroleerd astma, ondanks behandeling met medium-hoge dosis ICS plus LABA's

In de RCT van Chanez (2010) kregen 31 patiënten (≥ 18 jaar) met ongecontroleerde ernstig allergisch astma, gedurende 16 weken ofwel omalizumab (n=20) of placebo (n=11).

De dubbelblinde RCT van Hanania (2011) includeerde 850 patiënten (leeftijd 12 tot 75 jaar) met inadequaat gecontroleerd ernstig allergisch astma. Patiënten ontvingen omalizumab (n=427) of een placebo (n=423) gedurende 48 weken.

In de dubbelblinde gerandomiseerde INNOVATE-studie (Humbert, 2005) werden 482 patiënten, van wie 419 patiënten geïnccludeerd werden in de efficacy analyses (leeftijd 12 tot 75 jaar) met inadequaat gecontroleerd astma gerandomiseerd tot behandeling met omalizumab (n=209) of placebo (n=210) gedurende 28 weken.

Garcia (2013) onderzocht in zijn dubbelblinde RCT de werking van omalizumab in 41 patiënten (18 tot 70 jaar) met ernstig, persisterend, niet-atopisch astma. Patiënten werden gerandomiseerd tot het ontvangen van omalizumab (n=20) of placebo (n=21) gedurende 16 weken.

De dubbelblinde RCT van (Holgate, 2004) onderzocht de werking van omalizumab in 246 patiënten (12 tot 75 jaar) met ernstig allergisch astma door ofwel te behandelen met omalizumab (n=126) of met placebo (n=120) gedurende 16 weken.

In alle studies werden patiënten behandeld met een dosis subcutaan omalizumab afhankelijk van van lichaamsgewicht en serum IgE concentratie, maar tenminste met 0,016 mg/kg per IU/mL omalizumab.

Resultaten

Meta-analyses waren niet mogelijk door de verschillende manieren van data rapporteren of het ontbreken van data.

Verbetering van astmacontrole (cruciale uitkomstmaat)

Eén studie rapporteerde astmacontrole, gemeten met de ACQ-vragenlijst, als uitkomstmaat in de behandeling met omalizumab. Garcia (2013) vond geen verschil in verbetering in ACQ-score tussen de omalizumab-groep en de placebogroep: gemiddelde verschil (SD) omalizumab -0,5 (0,98) versus placebo -0,5 (1,43) $p=0,744$.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van astmacontrole is met twee niveaus verlaagd gezien het kleine aantal studies (imprecisie).

Verbetering van kwaliteit van leven (AQLQ) (cruciale uitkomstmaat)

Drie studies rapporteerden kwaliteit van leven, gemeten met de AQLQ-vragenlijst, als uitkomstmaat in de behandeling met omalizumab. Deze studies vonden een significante maar niet klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven (Hanania, 2011: MD 0,29 (95% BI 0,15 tot 0,43); (Holgate, 2004): 58% van de patiënten in de omalizumab-groep had $\geq 0,5$ punten verbetering versus 39% in de placebogroep, $p<0.01$; Humbert, 2005: 60,8% van de patiënten in de omalizumab-groep had $\geq 0,5$ punten verbetering versus 47,8% in de placebogroep, $p=0,008$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd gezien het effect te klein is om klinische relevantie te behalen (imprecisie).

Astma-aanval frequentie (belangrijke uitkomstmaat)

Vijf studies rapporteerden astma-aanvallen als uitkomstmaat in de behandeling met omalizumab. Twee langlopende (> 28 weken) studies vonden een significante maar niet klinisch relevante afname in astma-aanvallen in de omalizumab-groep ten opzichte van de placebogroep (Hanania, 2011: rate ratio 0,75 (0,61 tot 0,92); Humbert, 2005: rate ratio 0,74 (0,55 tot 1,00)).

Drie kortlopende (16 weken) studies vonden geen verschil in astma-aanval frequentie tussen beide groepen (Holgate, 2004; Chanez, 2010; Garcia, 2013).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie is met twee niveaus verlaagd gezien het effect te klein is om klinische relevantie te behalen (imprecisie) en de grote heterogeniteit in resultaten (inconsistentie).

Corticosteroidreductie (belangrijke uitkomstmaat)

De uitkomstmaat steroidreductie is niet gerapporteerd als uitkomstmaat in de studies naar de plaats van omalizumab als aanvullende behandeling bij ernstig astma.

Verbetering longfunctie (FEV₁) (belangrijke uitkomstmaat)

Vier studies rapporteerden longfunctie (FEV₁) als uitkomstmaat in de behandeling met omalizumab.

Eén studie, Garcia (2013), vond een significante en klinisch relevante verbetering in longfunctie in de omalizumab-groep ten opzichte van de placebogroep (+250 ml, $p=0,032$; +10%, $p=0,029$).

Een studie vonden een significante maar niet klinisch relevante verbetering in longfunctie (Humbert, 2005: verbetering in FEV₁ % voorspelde waarde in omalizumab ten opzichte van placebo: 2,8%, p=0,043).

Chanez (2010) vond geen significante verbetering in longfunctie in de omalizumab-groep ten opzichte van de placebogroep (mediane verandering in FEV₁: 2,6% in omalizumab-groep (-10 tot 60), versus 1,7% in de placebogroep (-19 tot 7), p=0,312).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering longfunctie is met twee niveaus verlaagd gezien het effect te klein is om klinische relevantie te behalen (imprecisie) en de grote heterogeniteit in resultaten (inconsistentie).

Bijwerkingen

Vijf studies rapporteerden bijwerkingen als uitkomstmaat in de behandeling met omalizumab.

Vier studies vonden dat het optreden van bijwerkingen vergelijkbaar was in de omalizumab- en placebogroep (Chanez, 2010; Hanania, 2011; Humbert, 2005; Garcia, 2013).

Holgate (2004) daarentegen vond dat de incidentie van ernstige bijwerkingen lager was in de omalizumab-groep (6,3% (8/126) versus 18,3% (22/120) in de placebogroep). De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties van de onderste luchtwegen en nasofaryngitis (Humbert, 2005).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met één niveau verlaagd aangezien deze op heterogene wijze werd gerapporteerd in de verschillende studies.

Mepolizumab

Beschrijving studies

Er zijn drie RCT's geïnccludeerd die de effecten van mepolizumab 100 mg subcutaan (s.c.) onderzochten in patiënten met ernstig astma. De orale corticosteroïd-sparende studie van Bel (2014) includeerde 135 patiënten (leeftijd 16 tot 74 jaar) met ernstig eosinofiel astma (≥ 150 eosinofielen / μ l bij aanvang van de studie, of ≥ 300 eosinofielen/ μ l in het jaar voor aanvang van de studie), ondanks onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden, naast hoge dosis inhalatiesteroïden (ICS) plus additionele controller. De interventiegroep (n=69) werd behandeld met mepolizumab 100 mg s.c., en de controlegroep (n=66) met een placebo, elke 4 weken gedurende 20 weken.

De studie van Ortega (2014) onderzocht 576 patiënten (leeftijd 12 tot 84 jaar) met ernstig eosinofiel astma (≥ 150 eosinofielen / μ l bij aanvang van de studie, of ≥ 300 eosinofielen/ μ l in het jaar voor aanvang van de studie, FEV₁ van $< 80\%$ van de voorspelde waarde), ondanks behandeling met tenminste 880 μ g fluticason of equivalent en additionele controller. De interventiegroep ontving mepolizumab intraveneus (i.v.) 75 mg (n=191) of s.c. 100 mg (n=194), en de controlecontrolegroep (n=191) een placebo, elke 4 weken gedurende 32 weken. De interventiegroep die mepolizumab intraveneus ontving is niet meegenomen in de literatuuranalyse.

De RCT van Chupp (2017) onderzocht 551 patiënten met ernstige eosinofiel astma (≥ 150 eosinofielen / μ l bij aanvang van de studie, of ≥ 300 eosinofielen/ μ l in het jaar voor aanvang van de studie, FEV₁ van $< 80\%$ van de

voorspeld waarde), ondanks behandeling met hoge dosis ICS plus additionele controller. Patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met mepolizumab 100 mg s.c. (n=274) of met placebo (n=277) elke 4 weken, gedurende 24 weken.

Resultaten

Meta-analyses waren niet mogelijk door de verschillende manieren van data rapporteren of het ontbreken van data.

Verbetering van astmacontrole (ACQ) (cruciale uitkomstmaat)

Drie studies rapporteerden astmacontrole, gemeten met de ACQ-5 vragenlijst, als uitkomstmaat in de behandeling met mepolizumab. De drie studies vonden significante verbeteringen in ACQ-5-score in de mepolizumab-groep ten opzichte van de placebogroep (Bel, 2014: MD -0,52 punten (-0,87 tot -0,17); Ortega, 2014: -0,44 (-0,63 tot -0,25); Chupp, 2017: -0,4 punten (-0,6 tot -0,2)). Alleen de resultaten van Bel (2014) waren als klinisch relevant te waarderen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van astmacontrole is met één niveau verlaagd gezien het effect in 2 van de 3 studies te klein is om klinische relevantie te behalen (imprecisie).

Verbetering van kwaliteit van leven (SGRO) (cruciale uitkomstmaat)

Drie studies rapporteerden kwaliteit van leven als uitkomstmaat in de behandeling met mepolizumab, aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRO)-vragenlijst, waarbij een verschil van 4 punten klinisch relevant is. De drie studies vonden een significante en klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep (Bel, 2014: MD -5,8 punten (-10,6 tot -1,0); Ortega, 2014: -7,0 (-10,2 tot -3,8); Chupp, 2017: -7,7 (-10,5 tot -4,9)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is niet verlaagd.

Astma-aanval frequentie (belangrijke uitkomstmaat)

Drie studies, met een follow-up van >20 weken, rapporteerden astma-aanvallen als uitkomstmaat in de behandeling met mepolizumab. Een astma-aanval was gedefinieerd als een verergering van astma leidend tot de verdubbeling (of meer) van de bestaande onderhoudsdosis van orale corticosteroïden gedurende 3 of meer dagen, of ziekenhuisopname of een bezoek aan de spoedeisende hulp voor behandeling van astma. De drie studies vonden een significante en klinisch relevante reductie in jaarlijkse astma-aanvallen in de mepolizumab-groep in vergelijking met de placebogroep (Bel, 2014: 32% reductie, RR 0,68 (0,47 tot 0,99); Ortega, 2014: 53% reductie, RR 0,47; Chupp, 2017: 58% reductie, RR 0,42 (0,31 tot 0,56)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie is niet verlaagd.

Corticosteroïdreductie (belangrijke uitkomstmaat)

Eén studie rapporteerde orale corticosteroïdreductie als uitkomstmaat in de behandeling met mepolizumab. Bel

(2014) vond dat de kans op een verlaging van de orale corticosteroïd-dosis 2,39 keer groter was in de mepolizumab (100 mg) groep dan in de placebogroep (95% BI 1,25 tot 4,56). Na 6 maanden behandeling was de mediane procentuele reductie vanaf baseline in corticosteroïden 50% in de mepolizumab-groep, vergeleken met geen verlaging van de placebogroep ($P = 0,007$). Dit verschil is klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat corticosteroïdreductie is met een niveau verlaagd gezien het kleine aantal studies (imprecisie).

Verbetering longfunctie (belangrijke uitkomstmaat)

Drie studies rapporteerden longfunctie als uitkomstmaat in de behandeling met mepolizumab. Twee studies vonden een significante maar niet klinisch relevante verbetering in prebronchodilatator FEV₁ in de mepolizumab-groep ten opzichte van de placebogroep (Ortega, 2014: MD 98 ml (11 tot 184); Chupp, 2017: 120 ml (47 tot 192)). Bel (2014) vond geen verschillen in pre- noch postbronchodilatator FEV₁ tussen behandeling met mepolizumab en placebo.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering longfunctie is met twee niveaus verlaagd gezien het effect te klein is om klinische relevantie te behalen (imprecisie) en de heterogeniteit in resultaten (inconsistentie).

Bijwerkingen

Drie studies rapporteerden bijwerkingen ten gevolge van behandeling met mepolizumab. In de studie van Bel (2014) was de incidentie van niet-astma-gerelateerde bijwerkingen 83% in de mepolizumab-groep en 91% in de placebogroep. Astma-aanvallen waarvoor hospitalisatie nodig was en pneumonie waren de meest voorkomende ernstige bijwerkingen, en kwamen alleen voor in de placebogroep. Ortega (2014) en Chupp (2017) vonden een vergelijkbaar veiligheidsprofiel tussen mepolizumab en placebo. De incidentie van ernstige bijwerkingen (inclusief astma-gerelateerde gebeurtenissen) was 8% in de mepolizumab-groep en 14% in de placebogroep (Ortega, 2014). De drie studies rapporteerden hoofdpijn en nasofaryngitis als meest frequent gemelde bijwerkingen in zowel de mepolizumab-groep als de placebogroep.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met één niveau verlaagd aangezien deze op heterogene wijze werd gerapporteerd in de verschillende studies.

Reslizumab

Beschrijving studies

De systematische review van Li (2017) includeerde de onderstaande vier publicaties die de effecten van reslizumab onderzochten in patiënten met ernstig of ongecontroleerd astma. Eén van deze studies beschrijft de resultaten van twee RCT's, waardoor er uiteindelijk vijf RCT's geïnccludeerd zijn.

De RCT van Castro (2011) includeerde 106 patiënten (leeftijd 18 tot 75 jaar) met ernstig eosinofiel astma, hetgeen slecht gecontroleerd was bij hoge dosis ICS en LABA's. De interventiegroep (n=53) werd gedurende 12 weken behandeld met intraveneus (i.v.) reslizumab, in een dosis van 3,0 mg/kg, en de controlegroep (n=53) met

een placebo.

De studie van Castro (2015) beschrijft de resultaten van twee verschillende RCT's naar de effecten van reslizumab in patiënten met ongecontroleerd matig tot ernstig astma, met verhoogde eosinofielen waarden (> 400 eosinofielen/ μ l), ondanks middelhoge dosis ICS en LABA's. Eén studie includeerde 489 patiënten in de leeftijd van 12 tot 75 jaar, de andere studie 464 patiënten in de leeftijd van 12 tot 75 jaar. In beide studies werd de interventiegroep (n=477 (245 in studie 1 en 232 in studie 2)) behandeld met reslizumab i.v., 3,0 mg/kg, en de controlegroep (n=476 (244 en 232)) met een placebo, voor de duur van 52 weken.

Bjermer (2016) onderzocht de werking van reslizumab in 315 patiënten (leeftijd 12 tot 75 jaar) met inadequaat gecontroleerd astma met tenminste een behandeling met middelhoge dosis van ICS en LABA's en een bloed eosinofielen-gehalte van ≥ 400 cellen/ml. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) over drie studiegroepen: een groep (n=106) ontving reslizumab i.v. 3,0 mg/kg, een groep (n=104) ontving reslizumab i.v. 0,3 mg/kg, en de derde groep (n=105) ontving een placebo, elke vier weken gedurende 16 weken (een totaal van vier doses). De interventiegroep die 0,3 mg/kg reslizumab ontving is niet meegenomen in de voor de richtlijn uitgevoerde meta-analyse.

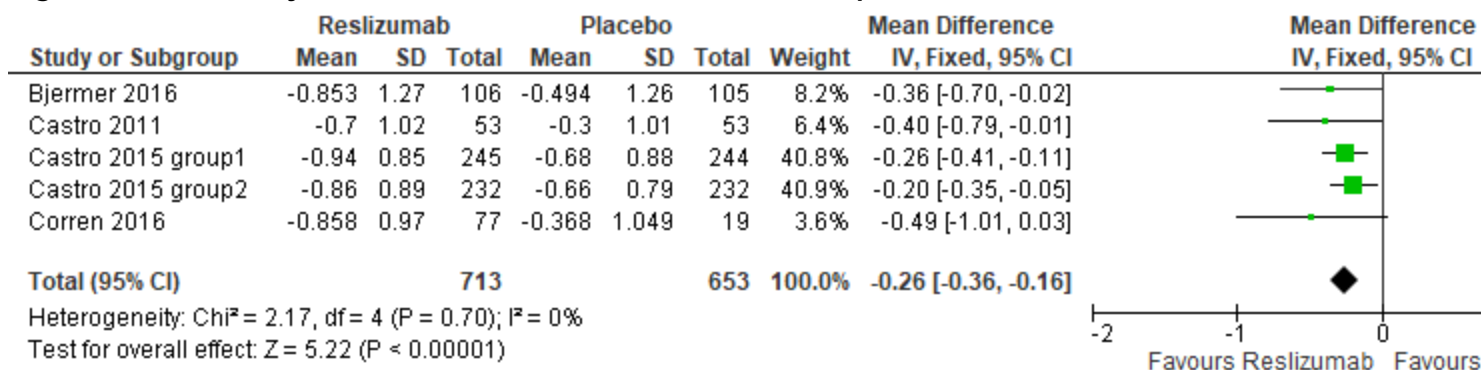
Corren (2016) onderzocht de werking en veiligheid van reslizumab in patiënten met slecht gecontroleerd astma (leeftijd 18 tot 65 jaar), bij behandeling met een middelhoge dosis ICS en LABA's, en analyseerde het effect in de subgroepen patiënten met < 400 eosinofielen/ml en ≥ 400 eosinofielen/ml. Patiënten werden gerandomiseerd tot het ontvangen van reslizumab 3,0 mg/kg i.v. (n=398) of een placebo (n=98) elke vier weken gedurende 16 weken. In de meta-analyse zijn alleen de resultaten voor patiënten met ≥ 400 eosinofielen/ml meegenomen.

Resultaten

Verbetering van astmacontrole (ACQ) (cruciale uitkomstmaat)

De review van Li (2017) rapporteerde de resultaten van vijf RCT's die astmacontrole onderzochten, middels de Asthma Control Questionnaire (ACQ). De studies vonden een grotere verbetering van astmacontrole in de reslizumab groep dan in de placebogroep, zie figuur 1 (MD -0,26 (-0,36 tot -0,16)). Het verschil tussen de groepen in verbetering op de ACQ van 0,26 punten is echter niet klinisch relevant.

Figuur 1 Meta-analyse astmacontrole, reslizumab versus placebo (Li, 2017)



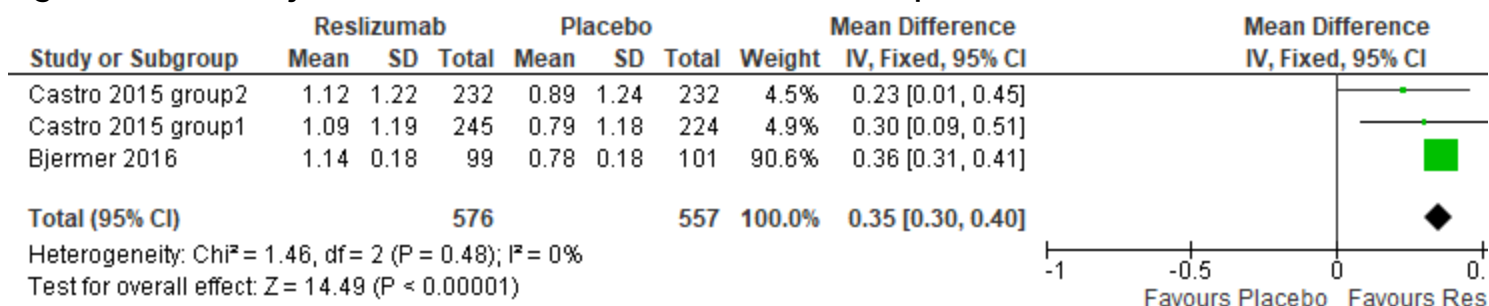
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van astmacontrole is met één niveau verlaagd aangezien het effect te gering is om klinische relevantie te behalen (imprecisie).

Verbetering van kwaliteit van leven (cruciale uitkomstmaat)

De review van Li (2017) rapporteerde niet de uitkomstmaat kwaliteit van leven, gebaseerd op de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). De twee RCT's van Castro (2015) en de RCT van Bjermer (2016) deden dit wel. De voor de richtlijn uitgevoerde meta-analyse van de resultaten van behandeling met reslizumab in de dosis 3,0 mg/kg laat zien dat de AQLQ-score significant hoger was in de reslizumab groep dan in de placebogroep, zie figuur 2 (MD 0,35 (95% BI 0,30 tot 0,40)). Het effect haalde niet de klinisch relevante grens van 0,5. Het grote verschil in behandelingsduur (52 weken versus 16 weken) leek geen invloed te hebben op de resultaten.

Figuur 2 Meta-analyse Kwaliteit van leven, reslizumab versus placebo



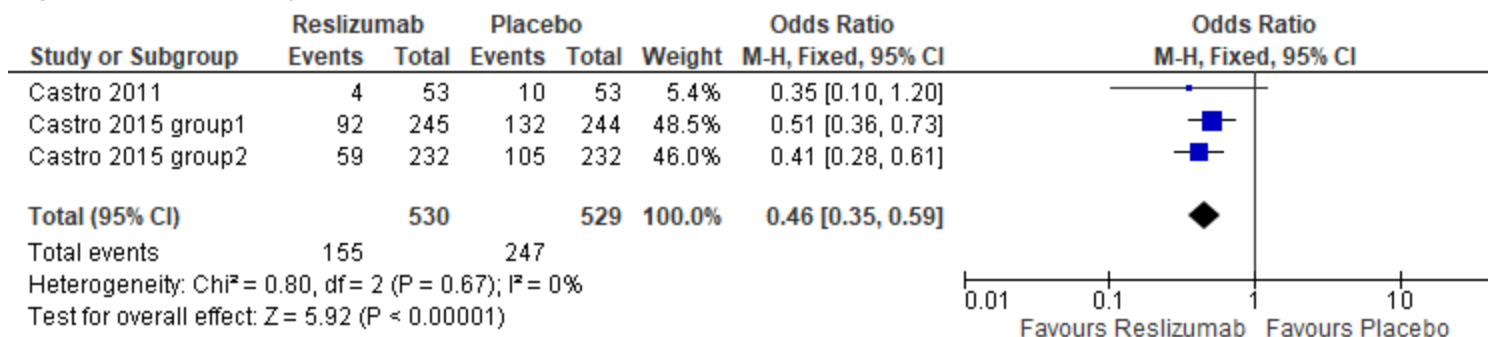
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd aangezien het effect te gering is om klinische relevantie te behalen (imprecisie).

Astma-aanval frequentie (belangrijke uitkomstmaat)

De review van Li (2017) beschreef drie studies die het risico op astma-aanvallen rapporteerden. Deze studies vonden dat het risico op astma-aanvallen significant lager was in de reslizumab groep dan in de placebogroep, zie figuur 3 (RR 0,46 (95% BI 0,35 tot 0,59)). De gerapporteerde afname in risico op astma-aanvallen van 54% is klinisch relevant. De studie van Castro (2011) had een follow-up duur van 12 maanden, en beide studies van Castro (2015) hadden een follow-up van 52 weken.

Figuur 3 Meta-analyse astma exacerbaties, reslizumab versus placebo (Li, 2017)



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie is niet verlaagd.

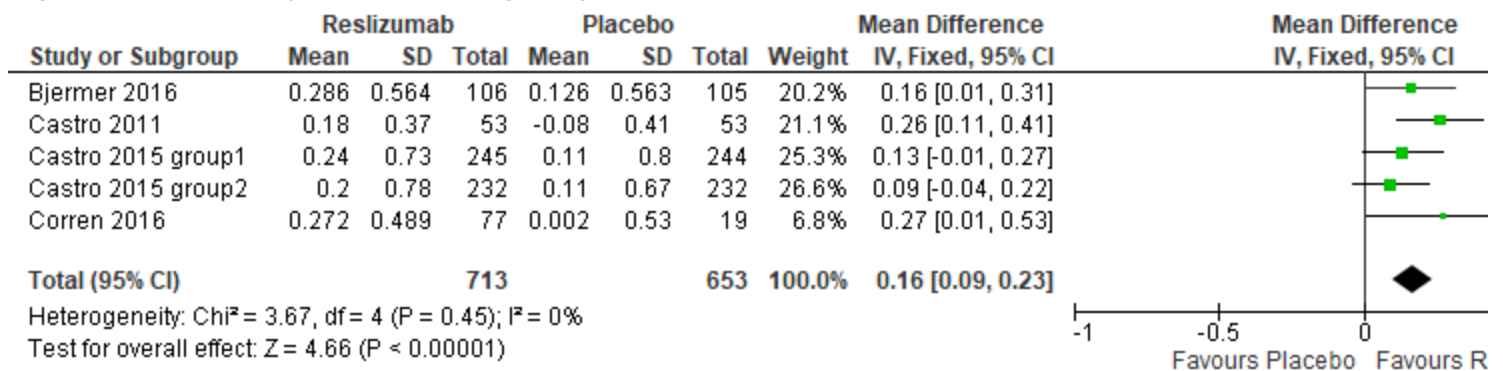
Corticosteroïdreductie (belangrijke uitkomstmaat)

De uitkomstmaat corticosteroïdreductie is niet gerapporteerd als uitkomstmaat in de studies naar de plaats van reslizumab als aanvullende behandeling bij ernstig astma.

Verbetering longfunctie (belangrijke uitkomstmaat)

De review van Li (2017) rapporteerde vijf studies die de longfunctie (FEV₁) onderzochten. De studies vonden dat de longfunctie significant meer verbeterde in de reslizumab groep dan in de placebogroep, zie figuur 4 (MD 0,16 (0,09 tot 0,23)). Dit verschil is echter niet klinisch relevant.

Figuur 4 Meta-analyse verbetering longfunctie, reslizumab versus placebo (Li, 2017)



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd gezien het effect niet groot genoeg was om klinische relevantie te behalen (imprecisie).

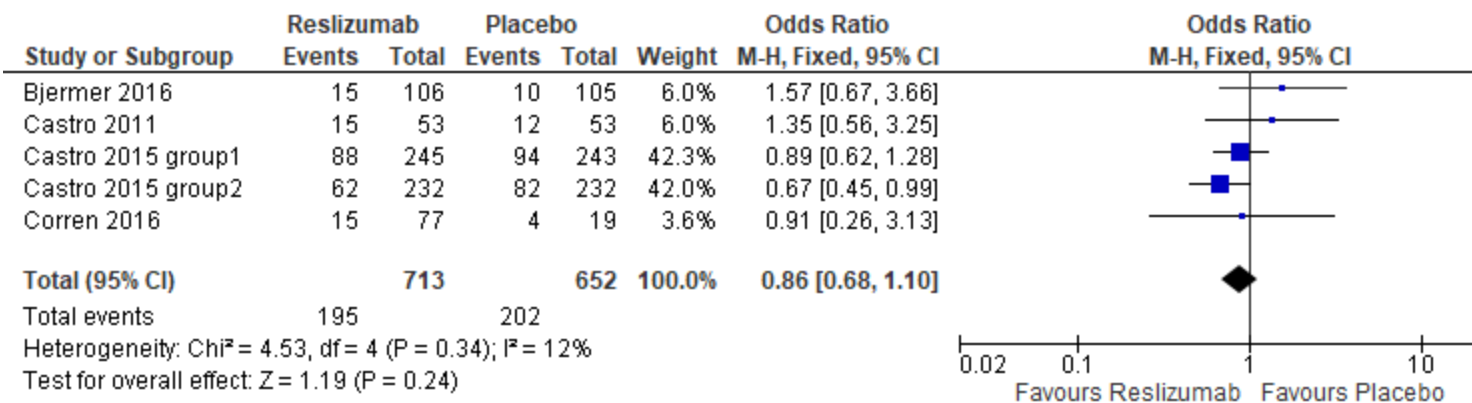
Bijwerkingen

Li (2017) includeerde vijf RCT's die het voorkomen van bijwerkingen als gevolg van de behandeling met reslizumab rapporteerde.

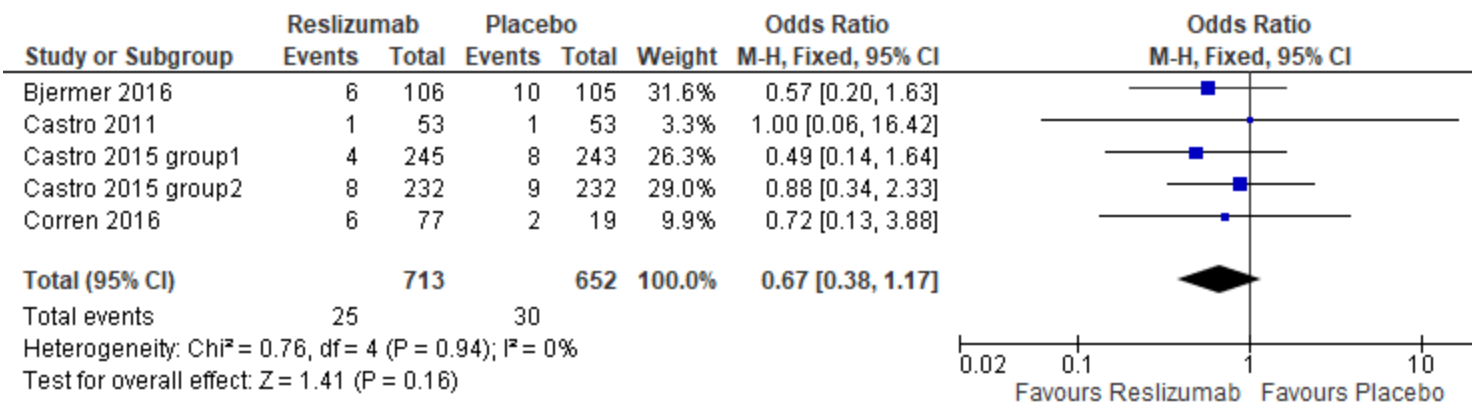
De studies vonden dat behandeling met reslizumab niet resulteerde in een grotere studie-uitval door het optreden van bijwerkingen in vergelijking met placebo (OR 0,86 (0,68 tot 1,10)), zie figuur 5a. Tevens vonden de vijf studies dat er geen verschil was tussen behandeling met reslizumab en placebo in het risico op optreden van bijwerkingen in de bovenste luchtwegen, zoals bovenste luchtweginfecties, nasopharyngitis en sinusitis, (OR 0,67 (0,38 tot 1,17)), zie figuur 5b. Bij minimaal 1% van de patiënten met reslizumab stijgt de serumcreatinewaswaarde (SmPC).

Figuur 5 Meta-analyse optreden van bijwerkingen, reslizumab versus placebo (Li, 2017)

(a)



(b)



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd gezien het verschil in effect tussen de studies, en het grote verschil in studie grootte (inconsistentie).

Benralizumab

Beschrijving studies

Er zijn drie RCT's geïnccludeerd die de effecten van benralizumab in de dosis 30 mg subcutaan (s.c.) als aanvullende behandeling onderzochten in patiënten met ernstig astma.

In de studie van Bleecker (2016) werden 1205 patiënten onderzocht (leeftijd 12 tot 75 jaar) met ernstig, ongecontroleerd astma ondanks behandeling met hoge dosis ICS en LABA's. De interventiegroep (n=798) ontving 30 mg benralizumab s.c. elke 4 weken (n=400) of elke 8 weken (n=398) met de eerste drie doses om de 4 weken, en de controlegroep (n=407) ontving een placebo, voor de duur van 48 weken. Patiënten werden gestratificeerd (2:1) op baseline bloed-eosinofielen waarden, respectievelijk ≥ 300 of < 300 cellen/μL.

De RCT van FitzGerald (2016) includeerde 1306 patiënten (leeftijd 12 tot 75 jaar) met ernstig, ongecontroleerd astma, ondanks behandeling met medium tot hoge dosis ICS en LABA's. Patiënten werden gerandomiseerd tot benralizumab 30 mg s.c. elke 4 weken (n=425) of elke 8 weken (n=441) met de eerste drie doses om de 4 weken, of tot placebo (n=440), gedurende 56 weken. Patiënten werden gestratificeerd (2:1) op baseline bloed-eosinofielen waarden, respectievelijk ≥ 300 of < 300 cellen/μL.

De studie van Nair (2017) onderzocht de werking van benralizumab in volwassenen met ernstig astma en een

eosinofiel gehalte van ≥ 150 cellen/ μL ondanks onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden (OCS) ($n=220$). Patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met benralizumab 30 mg s.c., elke 4 weken ($n=72$) of 30 mg elke 8 weken ($n=73$) met de eerste drie doses om de 4 weken, of tot behandeling met een placebo elke vier weken ($n=75$), gedurende de interventieperiode van 28 weken.

De interventiegroepen die benralizumab elke 4 weken ontvingen zijn niet meegenomen in de literatuuranalyse. De literatuuranalyse beschrijft de effecten van benralizumab in de dosis 30 mg per 8 weken, met de eerste drie doses om de 4 weken.

Resultaten

Verbetering van astmacontrole (cruciale uitkomstmaat)

Alle drie studies rapporteerden de uitkomstmaat verbetering van astmacontrole, gemeten met de ACQ-6-vragenlijst. Behandeling met benralizumab leidt in patiënten met ≥ 300 eosinofielen/ μL tot een significante, maar niet klinisch relevante, verbetering in ACQ-6-score in vergelijking met placebo (Bleecker, 2016: -0,29 (-0,48 tot -0,10), FitzGerald, 2016: -0,23 (-0,43 tot -0,04)).

In patiënten met OCS afhankelijke astma leidt behandeling met benralizumab tot een klinisch relevante verbetering in ACQ-6-score in vergelijking met placebo (Nair, 2017: -0,55 (-0,23 tot -0,86)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van astmacontrole is met één niveau verlaagd gezien het geringe klinisch relevante effect (imprecisie).

Verbetering van kwaliteit van leven (cruciale uitkomstmaat)

De drie studies rapporteren de uitkomst verbetering van kwaliteit van leven, gebaseerd op de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Behandeling met benralizumab leidt in patiënten met ≥ 300 eosinofielen/ μL tot een significante, maar niet klinisch relevante verbetering in AQLQ-score in vergelijking met placebo (Bleecker, 2016: 0,30 (0,10 tot 0,50), FitzGerald, 2016: 0,24 (0,04 tot 0,45)). Ook in patiënten met OCS afhankelijke astma leidt behandeling met benralizumab tot een niet klinisch relevante verbetering in AQLQ-score in vergelijking met placebo (Nair, 2017: 0,45 (0,14 tot 0,76)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd aangezien het effect te gering is om klinische relevantie te behalen (imprecisie).

Astma-aanval frequentie (belangrijke uitkomstmaat)

De drie studies rapporteren de uitkomstmaat astma-aanvallen. Deze studies, met een follow-up > 28 weken, vonden een klinisch relevante verlaging van de astma-aanval frequentie.

De studies in patiënten met ≥ 300 eosinofielen/ μL laten zien dat behandeling met benralizumab resulteerde in significante en klinisch relevante reducties in jaarlijkse frequentie van astma-aanvallen, in vergelijking met placebo (Bleecker, 2016: rate ratio 0,49 (95% BI 0,37 tot 0,64), FitzGerald, 2016: rate ratio 0,72 (0,54 tot 0,95)). Tevens

was de tijd tot de eerste astma-aanval verhoogd in vergelijking met placebo (Bleecker, 2016: HR 0,60 (0,46 tot 0,78)), FitzGerald, 2016: 0,73 (0,55 tot 0,95)).

De orale corticosteroïd-sparende studie van Nair (2017) in OCS-afhankelijke patiënten laat een jaarlijkse astma-aanval frequentie zien die 70% lager was dan met placebo (rate ratio 0,30 (95% BI 0,17 tot 0,53)). Behandeling met benralizumab was geassocieerd met een lagere kans op het hebben van ten minste één astma-aanval dan placebo (OR 0,28 (0,14 tot 0,56)) en resulteerde in een langere tijd tot de eerste astma-aanval dan placebo (Nair, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie is niet verlaagd.

Corticosteroïdreductie (belangrijke uitkomstmaat)

Eén studie rapporteerde de uitkomstmaat corticosteroïdreductie.

Nair (2017) onderzocht de gevolgen van behandeling met benralizumab op corticosteroïdreductie. De studie vond dat benralizumab resulteerde in een significante afname in orale corticosteroïden dosis ten opzichte van placebo; een 75% vermindering in corticosteroïden dosis ten opzichte van een 25% vermindering bij behandeling met placebo ($p < 0,001$). De kans op afname in corticosteroïden dosis was hoger bij behandeling met benralizumab: OR 4,12 (2,22 tot 7,63)). Dit verschil is klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat corticosteroïdreductie is met een niveau verlaagd vanwege het kleine aantal studies (imprecisie).

Verbetering longfunctie (belangrijke uitkomstmaat)

De drie studies rapporteren de uitkomstmaat longfunctie, gemeten in prebronchodilatator FEV₁ (L).

Twee studies vonden dat behandeling met benralizumab in patiënten met ≥ 300 eosinofielen/ μ L leidt tot een niet klinisch relevante verbetering in longfunctie in vergelijking met placebo (Bleecker, 2016: 0,16 L (0,07 tot 0,25), FitzGerald, 2016: 0,12 L (0,03 tot 0,20)).

Nair (2017) vond in OCS afhankelijke patiënten geen verbetering in longfunctie in vergelijking met placebo.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van longfunctie is met één niveau verlaagd aangezien er geen klinisch relevant effect is behaald (imprecisie).

Bijwerkingen

De drie studies rapporteerden over het optreden van bijwerkingen als gevolg van behandeling met benralizumab.

Bleecker (2016) vond vergelijkbare percentages van patiënten die bijwerkingen rapporteerden (72% in de benralizumab-groep versus 76% in de placebogroep). De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten in de

benralizumab-groep waren verslechtering van astma (13%), nasopharyngitis (12%) en bovenste luchtwegen infectie (10%). Bijwerkingen gerelateerd aan astma werden gemeld door, naar verhouding, minder patiënten in de benralizumab-groep dan in de placebogroep. Ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd door vergelijkbare percentages van patiënten in de benralizumab-groep (99 (12%)) en placebo-groep (55 (14%)).

Fitzgerald (2016) vond dat minder patiënten behandeld met benralizumab (642 (74%) van 866) versus placebo (342 (78%) van 440) bijwerkingen ervaarden. De meest voorkomende bijwerking was nasopharyngitis (20%).

Nair (2017) vond dat 75% van de patiënten in de benralizumab-groep, en 83% van de patiënten in de placebogroep minstens één bijwerking hadden. De meest voorkomende bijwerkingen waren nasopharyngitis (in 17% van de patiënten), verergering van astma (in 13%), en bronchitis (in 10%).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor bijwerkingen werd verlaagd aangezien deze op heterogene wijze werden gerapporteerd in de verschillende studies.

Dupilumab

Beschrijving studies

Drie studies deden onderzoek naar de werking van dupilumab in volwassenen met matig tot ernstig astma.

Wenzel (2016) includeerde in haar RCT 776 patiënten (>18 jaar) met een ongecontroleerd, persisterend matig tot ernstig astma, bij behandeling met middelhoge-tot-hoge dosis ICS en LABA's. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1:1:1) in vijf groepen: dupilumab s.c 200 mg elke vier weken, oplaaddosis 400 mg (N=154), 300 mg elke vier weken, oplaaddosis 600 mg (n=157), 200 mg elke twee weken, oplaaddosis 400 mg (n=150), 300 mg elke twee weken, oplaaddosis 600 mg (n=157), of placebo (n=158), gedurende een periode van 24 weken. De werking van dupilumab werd onderzocht in de totale interventiegroep, en per subgroep gebaseerd op eosinofiel-gehalte: ≥ 300 eosinofielen per μl (n=325) en < 300 eosinofielen per μl (n=451). Voor de literatuuranalyse in deze richtlijn zijn alleen de resultaten van de groepen 200 mg/2 weken 300 mg/2 weken meegenomen.

De gerandomiseerde dubbelblinde studie van Castro (2018) onderzocht de werking van dupilumab in 1902 patiënten (> 12 jaar) met matig tot ernstig ongecontroleerd astma, ondanks behandeling met middelhoge-tot-hoge dosis ICS en LABA's. Patiënten werden gerandomiseerd in vier groepen: dupilumab s.c. 200 mg, oplaaddosis 400 mg (n=631), dupilumab s.c. 300 mg, oplaaddosis 600 mg (n=633), of placebo in vergelijkbare volumes, respectievelijk 1,14 ml (n=317) of 2,00 ml (n=321) elke twee weken voor 52 weken.

Rabe (2018) includeerde in zijn gerandomiseerde dubbelblinde orale corticosteroïd-sparende studie 210 patiënten (> 12 jaar) met ernstig astma en behandeling met hoge dosis ICS en LABA's. Patiënten ontvingen subcutaan dupilumab in een dosis van 300 mg, oplaaddosis 600 mg (n=103) of een placebo (n=107), elke twee weken gedurende 24 weken.

Resultaten

Verbetering van astmacontrole (cruciale uitkomstmaat)

Drie studies rapporteerden de uitkomstmaat verbetering van astmacontrole, gemeten met ACQ-5, als gevolg van behandeling met dupilumab.

Dosis 200 mg/2 weken

Wenzel (2016) vond een significante verbetering in de totaalscore van ACQ-5 in de dupilumab-groep vergeleken met de placebogroep zowel in de totale interventiegroep (MD -0,35 (-0,57 tot -0,14)), als in de subgroep ≥ 300 eosinofielen per (MD -0,42 (-0,76 tot -0,07)), Als ook in de subgroep < 300 eosinofielen per μL (MD -0,33 (-0,61 tot -0,05)). Ook Castro (2018) vond een significante verbetering in ACQ-5 score bij 200 mg/2 weken dupilumab (-0,39 (-0,53 tot -0,25)). Er zijn geen klinisch relevante verschillen behaald.

Dosis 300 mg/2 weken

Wenzel (2016) vond een significante verbetering in de totaalscore van ACQ-5 in de dupilumab-groep vergeleken met de placebogroep zowel in de totale interventiegroep (MD -0,31 (-0,52 tot -0,09)), als in de subgroep ≥ 300 eosinofielen per μL (MD -0,55 (-0,90 tot -0,20), dit verschil is klinisch relevant), maar niet in de subgroep < 300 eosinofielen per μL . Ook Castro (2018) vond een significante maar niet klinisch relevante verbetering in ACQ-5 score (-0,22 (-0,36 tot -0,08)) in de dupilumab-groep. Rabe (2018) vond een klinisch relevante verbetering in ACQ-5 score in de dupilumab-groep vergeleken met de placebogroep (MD -0,47 (-0,76 tot -0,18)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van astmacontrole is met één niveau verlaagd gezien het geringe klinische relevante effect (imprecisie).

Verbetering van kwaliteit van leven (cruciale uitkomstmaat)

Twee studies rapporteerden de uitkomstmaat verbetering van kwaliteit van leven, gemeten met de AQLQ-vragenlijst ten gevolge van behandeling met dupilumab.

Dosis 200 mg/2 weken

In de RCT van Wenzel (2016) waren in de totale interventiegroep de globale AQLQ-scores in week 24 ten opzichte van baseline significant hoger bij patiënten in de dupilumab-groep ten opzichte van de placebogroep (MD 0,31 (0,08 tot 0,55)). In de subgroep ≥ 300 eosinofielen per μL , waren de AQLQ-scores significant en klinisch relevant hoger in vergelijking met placebo (MD 0,67 (0,31 tot 1,0)). In de subgroep < 300 eosinofielen per μL waren geen significante verbeteringen gevonden in de dupilumab-groepen ten opzichte van de placebogroep. Resultaten van de studie van Castro (2018) laten een significante maar niet klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven zien (MD 0,29 (0,15 tot 0,44)).

Dosis 300 mg/2 weken

Wenzel (2016) vond een significant maar niet klinisch relevant verschil in AQLQ-scores in de totale interventiegroep in vergelijking met placebo (MD 0,36 (0,12 tot 0,59)). In de subgroep ≥ 300 eosinofielen per μL , waren de AQLQ-scores in vergelijking met placebo significant en klinisch relevant hoger (MD 0,78 (0,42 tot 1,15)). In de subgroep < 300 eosinofielen per μL waren geen significante verbeteringen gevonden ten opzichte van de placebogroep. Resultaten van de studie van Castro (2018) laten een significante maar niet klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven zien (MD 0,26 (0,12 tot 0,40)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat verbetering van kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd wegens het kleine aantal studies (imprecisie).

Astma-aanval frequentie (belangrijke uitkomstmaat)

Drie studies rapporteerden de uitkomstmaat astma-aanval frequentie ten gevolge van behandeling met dupilumab.

Dosis 200 mg/2 weken

De resultaten van Wenzel (2016) laten zien dat toediening van dupilumab in alle subgroepen resulteert in een klinisch relevante verlaging van de jaarlijkse incidentie van het aantal ernstige astma-aanvallen in vergelijking met toediening van een placebo (totale interventiegroep: risicoreductie 70,0% (43,5 tot 84,1); ≥ 300 eosinofielen per μL : risicoreductie 71,2% (24,3 tot 89,1); < 300 eosinofielen per μL : risicoreductie 67,6% (24,4 tot 85,9)).

Castro (2018) vond een klinisch relevante lagere jaarlijkse frequentie van ernstige astma-aanvallen in patiënten in de dupilumab-groep versus de placebogroep (RR 0,52 (0,41 tot 0,66)) in de placebogroep. In de subgroep ≥ 300 eosinofielen/ml was het relatieve risico op astma-aanvallen in de dupilumab-groep versus de placebogroep 0,34 (0,24 tot 0,48).

In de subgroep 150 tot 300 eosinofielen/ml was het relatieve risico versus de placebogroep 0,64 (0,41 tot 1,02). In de subgroep < 150 eosinofielen/ml was de astma-aanval frequentie in de dupilumab vergelijkbaar met die in de placebogroep.

Dosis 300 mg/2 weken

Wenzel (2016) vond een klinisch relevante verlaging van de jaarlijkse incidentie van het aantal ernstige astma-aanvallen in de dupilumab-groep in vergelijking met de placebogroep (totale interventiegroep: risicoreductie 70,5% (45,4 tot 84,1); ≥ 300 eosinofielen per μL : risicoreductie 80,7% (44,1 tot 93,3); < 300 eosinofielen per μL : risicoreductie 59,9% (16,1 tot 80,8)). Rabe (2018) vond dat behandeling met dupilumab resulteerde in een klinisch relevant lager percentage van 59% (95% BI 37 tot 74) van astma-aanvallen dan bij behandeling met placebo. De afname in astma-aanvallen was meer uitgesproken in patiënten met eosinofielenwaarden ≥ 300 cellen/ml (71% (40 tot 86)). Ook Castro (2018) vond een klinisch relevante lagere jaarlijkse frequentie van ernstige astma-aanvallen in patiënten in de dupilumab-groep versus de placebogroep (RR 0,54 (0,43 tot 0,68)) in de placebogroep. In de subgroep ≥ 300 eosinofielen/ml was het relatieve risico op astma-aanvallen 0,33 (0,23 tot 0,45) ten opzichte van de placebogroep. In de subgroep 150-300 eosinofielen/ml was het relatieve risico versus de placebogroep 0,56 (0,35 tot 0,89). In de subgroep < 150 eosinofielen/ml was de astma-aanval frequentie in de dupilumab vergelijkbaar met die in de placebogroep.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie is niet verlaagd.

Corticosteroïdreductie (belangrijke uitkomstmaat)

Eén studie rapporteerde de uitkomstmaat corticosteroïdreductie ten gevolge van behandeling met dupilumab.

Rabe (2018) vond een afname in corticosteroiden dosis van 70% in de dupilumab-groep (300 mg/2 weken) versus een afname van 42% in de placebogroep ($p < 0,001$). 80% versus 50% van de patiënten had een dosisverlaging van minstens 50%, 69% versus 33% had een dosisverlaging tot minder dan 5 mg per dag. In totaal gebruikte 52% van de patiënten in de dupilumab-groep geen orale corticosteroiden meer in week 24, vergeleken met 29% van patiënten in de placebogroep. De afname was het grootst bij patiënten met >300 eosinofielen/ml (OR voor een afname van ten minste 50%: 6,59 (2,13 tot 20,42)) in vergelijking met patiënten met < 300 eosinofielen/ml (OR 2,91 (1,28 tot 6,63)). De verschillen zijn klinisch relevant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de uitkomstmaat corticosteroidreductie is met één niveau verlaagd gezien het kleine aantal studies (imprecisie).

Verbetering longfunctie (belangrijke uitkomstmaat)

Drie studies rapporteerden de uitkomstmaat verbetering longfunctie ten gevolge van behandeling met dupilumab.

Dosis 200 mg/2 weken

Wenzel (2016) vond een significante stijging in percentage FEV₁ ten opzichte van de placebogroep in de totale interventiegroep (MD 9,60% (4,47 tot 14,74)), in de subgroep met ≥ 300 eosinofielen per μL (MD 10,1% (1,23 tot 18,90)), en in de subgroep < 300 eosinofielen per μL (8,75% (2,70 tot 14,81)). Castro (2018) vond een grotere verbetering in FEV₁ (%) in de dupilumab-groep dan in de placebogroep (MD 9,2% (5,5 tot 12,9)). Alleen in de totale interventiegroep was het verschil klinisch relevant.

Dosis 300 mg/2 weken

Wenzel (2016) vond een significante en klinisch relevante stijging in percentage FEV₁ ten opzichte van de placebogroep in de totale interventiegroep (MD 10,33% (5,26 tot 15,40)), in de subgroep met ≥ 300 eosinofielen per μL (MD 12,09% (3,20 tot 20,97)), en in de subgroep < 300 eosinofielen per μL (7,90% (1,98 tot 13,81)), echter is deze niet klinisch relevant. Ook Castro (2018) vond een grotere verbetering in FEV₁ (%) in de dupilumab-groep dan in de placebogroep (MD 9,4% (5,7 tot 13,1)), maar niet klinisch relevant. Rabe (2018) vond hogere FEV₁ waarden in de dupilumab-groep dan in de placebogroep (0,22 liter (0,09 tot 0,34)). In de groep patiënten met > 300 eosinofielen/ml was dit verschil nog groter en klinisch relevant (0,32 liter (0,10 tot 0,54)).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de uitkomstmaat verbetering van longfunctie is met één niveau verlaagd vanwege de geringe klinische relevantie.

Bijwerkingen

Drie studies rapporteerden bijwerkingen als uitkomstmaat in hun onderzoek naar de effecten van dupilumab.

Er werd een vergelijkbare incidentie van bijwerkingen gevonden in de dupilumab-groep en de placebogroep (Wenzel, 2016; Rabe, 2018; Castro, 2018). De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties van de bovenste luchtwegen en reacties op de injectieplaats (Wenzel, 2016; Rabe, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de uitkomstmaat bijwerkingen is met één niveau verlaagd aangezien deze op heterogene wijze werd gerapporteerd in de verschillende studies.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de effectiviteit van immuunmodulerende therapie (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab) als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

P (Patiënten) patiënten met ernstig astma ondanks behandeling met medium- hoge dosis ICS plus LABA's;

I (Interventie) omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab;

C (Comparison) placebo, usual care;

O (Outcomes) astmacontrole (ACQ), kwaliteit van leven (AQLQ en SGRQ), astma-aanval frequentie, corticosteroïdreductie, verbetering longfunctie (FEV), bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'verbetering van astmacontrole', en 'verbetering van kwaliteit van leven' voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en 'astma-aanval frequentie', 'corticosteroïdreductie', 'verbetering van de longfunctie', voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Verbetering van astmacontrole

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Control Questionnaire (ACQ) of >3 punten op de Asthma Control Test (ACT) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering van kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) en SGRQ (4 punten verschil = klinisch relevant) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Astma-aanval frequentie

De werkgroep definieerde $\geq 30\%$ afname van aantal astma-aanvallen als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Corticosteroïdreductie

De werkgroep definieerde $\geq 2,5$ mg/dag dosisafname prednison of equivalent van ander systemisch steroïd als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering longfunctie

De werkgroep definieerde een toename $FEV_1 \geq 10\%$ van voorspelde waarde als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), en Embase (via Embase.com) is op 21 april 2018 met relevante zoektermen

gezocht naar reviews en vergelijkende studies, gepubliceerd vanaf 2000, die de effectiviteit van immuunmodulerende therapie (biologicals) als aanvullende behandeling bij ernstig astma, ondanks behandeling met medium-hoge dosis ICS plus LABA's, onderzochten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1341 treffers. Vanwege het hoge aantal treffers is er besloten eerst de systematische reviews te beoordelen. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie, matig-tot ernstig astma ondanks behandeling met medium-hoge dosis ICS plus LABA's, en leeftijd van de patiënt. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee systematische reviews geselecteerd en opgenomen in de literatuuranalyse. Vervolgens zijn de RCT's uit de literatuurzoekactie die gepubliceerd zijn na de zoekdatum van de systematische reviews (vanaf 2013 tot 21 april 2018) beoordeeld. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 studies geëxcludeerd op basis van studiedesign, relevantie, mate van ernst van astma, leeftijd van de patiënt, en gebruikte dosis. Tenslotte zijn er bij de overgebleven 12 geïnccludeerde RCT's nog twee RCT's toegevoegd die zijn verschenen na de zoekdatum. In totaal zijn er 14 RCT's naast de systematische reviews opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bel EH, Ten Brinke A. New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait! *Chest*. 2017 Dec;152(6):1276-1282.
- 2 - Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291. Epub 2014 Sep 8. PubMed PMID: 25199060.
- 3 - Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016 Oct;150(4):789-798. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032. Epub 2016 Apr 4. PubMed PMID: 27056586.
- 4 - Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1. Epub 2016 Sep 5. PubMed PMID: 27609408.
- 5 - Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 1;197(1):22-37. Coumou H, Westerhof GA, de Nijs SB, Amelink M, Bel EH. Diagnosing persistent blood eosinophilia in asthma with single blood eosinophil or exhaled nitric oxide level. *Respir Med*. 2018 Aug;141:81-86.
- 6 - Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH,

- Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092. Epub 2018 May 21. PubMed PMID: 29782217.
- 7 - Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1125-32. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC. Epub 2011 Aug 18. PubMed PMID: 21852542.
- 8 - Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015 May;3(5):355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9. Epub 2015 Feb 23. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):e15. *Lancet Respir Med.* 2016 Oct;4(10):e50. PubMed PMID: 25736990.
- 9 - Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010 Nov;104(11):1608-17. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.011. Epub 2010 Aug 30. PubMed PMID: 20801010.
- 10 - Chung KF, Adcock IM. Precision Medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe Asthma. *Allergy.* 2019 Mar 13. (Epub ahead of print) Review.
- 11 - Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017 May;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X. Epub 2017 Apr 5. PubMed PMID: 28395936.
- 12 - Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest.* 2016 Oct;150(4):799-810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018. Epub 2016 Mar 25. PubMed PMID: 27018175.
- 13 - Eger KA, Bel EH. The emergence of new biologics for severe asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2019 Jun;46:108-115.
- 14 - European Medicines Agency. Xolair: Summary of Product Characteristics. 2012
- 15 - FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8. Epub 2016 Sep 5. PubMed PMID: 27609406.
- 16 - Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, Devouassoux G, de Blay F, Couderc LJ, Didier A, O'Callaghan DS, Girodet PO, Bourdeix I, Le Gros V, Humbert M. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest.* 2013 Aug;144(2):411-419. doi: 10.1378/chest.12-1961. PubMed PMID: 23579324.
- 17 - Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs.* 2018 Jan;10(1):34-45.
- 18 - Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 May 3;154(9):573-82. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. PubMed PMID: 21536936.
- 19 - Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004 Apr;34(4):632-8. PubMed PMID: 15080818.
- 20 - Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgercock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005 Mar;60(3):309-16. PubMed PMID: 15679715.
- 21 - Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, Eisner MD, Chen H, Omachi TA, Farkouh ME, Rothman KJ. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1489-1495.e5.

- 22 - Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):965-976. Lim HF, Nair P. Airway Inflammation and Inflammatory Biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Feb;39(1):56-63.
- 23 - Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, Luskin AT, Solari PG. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):162-169.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
- 24 - Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, Sun J. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2017 Apr;54(3):300-307. doi: 10.1080/02770903.2016.1212371. Epub 2016 Jul 19. Review. PubMed PMID: 27435534.
- 25 - Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, Fokkens WJ, Cupedo T, Spits H. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol*. 2011 Sep 11;12(11):1055-62
- 26 - Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501. Epub 2017 May 22. PubMed PMID: 28530840.
- 27 - Nopp A, Johansson SG, Adétoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):56-60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x.
- 28 - Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;(1):CD003559. doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4. Review. PubMed PMID: 24414989.
- 29 - Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290. Epub 2014 Sep 8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1777. PubMed PMID: 25199059.
- 30 - Papi A, Beghé B, Fabbri LM. We Have to Learn to Do without Knowing Enough: Antieosinophilic Treatments for Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 1;197(1):1-2.
- 31 - Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J* 2016; 48: 1593–1601
- 32 - Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093. Epub 2018 May 21. PubMed PMID: 29782224.
- 33 - van der Meer AN, Pasma H, Kempenaar-Okkema W, Pelinck JA, Schutten M, Storm H, Ten Brinke A. A 1-day visit in a severe asthma centre: effect on asthma control, quality of life and healthcare use. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):726-33.
- 34 - Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5. Epub 2016 Apr 27. PubMed PMID: 27130691.
- 35 - Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep 1;180(5):388-95. doi:10.1164/rccm.200903-0392OC. Epub 2009 May 29. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 15;180(8):796.

Bronchiale Thermoplastiek bij ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van bronchiale thermoplastiek als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

Aanbeveling

Overweeg bronchiale thermoplastiek in individuele patiënten met ernstig astma voor wie geen alternatieve behandelopties beschikbaar zijn. Dit kan alleen in gespecialiseerde centra in studieverband of als het wordt opgenomen in een dataregister voor ernstig astma.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Bronchiale thermoplastiek lijkt een reductie van astma-aanvallen en een verbetering van kwaliteit van leven te geven. Opgemerkt moet worden dat er een groot placebo-effect is en er juist in de eerste weken na behandeling meer astma-aanvallen of andere neveneffecten optreden. Het effect op astmacontrole is niet eenduidig. Het effect op langere termijn is waarschijnlijk wel aanwezig, met mogelijk een klein, gunstig effect op AQLQ.

De belangrijkste kennislacune is de selectie van patiënten, om de behandeling zo effectief mogelijk in te kunnen zetten. Toekomstig onderzoek (onder andere verdere evaluatie van register data (zie pagina 121: RAPSODI register) zal mogelijk inzicht geven welke patiëntengroep van deze behandeling kan profiteren. In de momenteel lopende Tasma trial wordt onderliggende mechanismen onderzocht. Dit kan relevante informatie geven om de juiste patientpopulatie te selecteren. Hierbij moet worden opgemerkt dat het onwaarschijnlijk is dat er in de nabije toekomst nieuwe trials opgezet zullen worden, omdat in een aantal landen bronchiale thermoplastiek reeds wordt toegepast en vergoed. Dit wordt ondersteund door de goedkeuring van de FDA sinds 2010 en de opname van deze behandeloptie in de NICE-richtlijn in Verenigd Koninkrijk. Ook in de GINA-richtlijn wordt aanbevolen de behandeling te overwegen bij sommige patiënten met ongecontroleerd astma als aanvullende behandeling in GINA stap 5. Het statement van de ERJ task force (2014) beveelt aan bronchiale thermoplastiek alleen in studieverband uit te voeren of in de context van een systematische data register om de effectiviteit en veiligheid verder te kunnen onderzoeken (Chung, 2014).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Angst voor bijwerkingen of (tijdelijke) verslechtering, of geen effect is reëel. Bronchoscopie vindt plaats onder diepe sedatie/narcose.

Kosten

De kosten zijn vrij hoog gezien het beslag op de middelen (katheters, behandel/-operatie kamer en personeel, anesthesie, opname ziekenhuis, 3 behandelingen). Echter, de kosten van een ernstige astma-aanval danwel ziekenhuisopname zijn ook hoog. Kosteneffectiviteit hangt vooral af van het aantal exacerbaties op baseline en de lange termijneffecten en de lokale kosten.

De behandeling wordt tot dusver in Nederland niet vergoed. Bronchiale Thermoplastiek wordt momenteel in het Amsterdam UMC en UMCG in beperkte aantallen aangeboden; indicatiestelling vindt plaats via multi-disciplinair overleg (MDO)'.

Bronchiale thermoplastiek wordt op het moment van schrijven niet vergoed vanuit het basispakket. Het Zorginstituut is gevraagd zich te buigen over de vergoeding van bronchiale thermoplastiek bij ernstig astma.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Om bronchiale thermoplastiek verdere toepassing te geven is het belangrijk zorgvuldig patiënten te selecteren, maar vooral meer inzicht te krijgen in karakteristieken van responders, om de juiste patiënt de juiste behandeling te kunnen geven. Voor patiënten met ernstig astma waarbij medicamenteuze behandelingen niet (meer) werkzaam zijn is het wenselijk om een andere behandelingsmodaliteit ter beschikking te hebben.

Haalbaarheid en implementatie

Gezien de complexiteit, volumes en kennisconcentratie zal deze behandeling in een aantal gespecialiseerde centra in Nederland uitgevoerd moeten worden.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Bij ernstig astma is er een redelijke zekerheid dat bronchiale thermoplastiek de frequentie van astma-aanvallen kan verlagen. Onzekerheid bestaat over welke patiënt het beste reageert op de behandeling. In overweging nemende dat de eerste fase de patiënt juist meer klachten kan ondervinden, dient op individuele basis een zorgvuldige afweging gemaakt te worden tussen bronchiale thermoplastiek of de inzet van andere alternatieven.

Inleiding

Bij bronchiale thermoplastiek wordt radiofrequente energie aangebracht in de luchtwegen waardoor de luchtwegwand wordt verhit en er daarmee een reductie plaatsvindt van de hoeveelheid glad spierweefsel in de luchtwegwand. Tijdens de procedure worden de wanden van de luchtwegen met een diameter groter dan 3mm over de hele lengte behandeld met warmte-energie (65°C) door middel van een bronchoscopische procedure, onder diepe sedatie of algehele anesthesie. Voor de behandeling van de beide longen zijn drie sessies noodzakelijk met een tussenpoos van 4 weken. In deze module wordt de effectiviteit van de behandeling in kaart gebracht.

Conclusies

Laag GRADE	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van bronchiale thermoplastiek bij ernstig astma op de astmacontrole (gemeten met de ACQ).</p> <p><i>Bronnen: (D'Anci, 2017)</i></p>
-----------------------	---

Laag GRADE	Bronchiale thermoplastiek als aanvullende behandeling bij ernstig astma zou de kwaliteit van leven enigszins kunnen verbeteren (gemeten met de AQLQ). <i>Bronnen: (D'Anci, 2017)</i>
Redelijk GRADE	Bronchiale thermoplastiek als aanvullende behandeling bij ernstig astma lijkt de frequentie van astma-aanvallen te verlagen. <i>Bronnen: (D'Anci, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	Bronchiale thermoplastiek als aanvullende behandeling bij ernstig astma lijkt niet te resulteren in een reductie van orale corticosteroiden. <i>Bronnen: (D'Anci, 2017)</i>
Redelijk GRADE	Bronchiale thermoplastiek als aanvullende behandeling bij ernstig astma lijkt de longfunctie (FEV ₁ -% voorspellende waarde) niet te verbeteren. <i>Bronnen: (D'Anci, 2017)</i>
Redelijk GRADE	Bronchiale thermoplastiek als aanvullende behandeling bij ernstig astma geeft gedurende de behandelperiode (tot 12 weken) meer bijwerkingen (ziekenhuisopnamen, rescue medication en milde bijwerkingen) dan bij de placebogroep. Na de behandelperiode lijkt er geen verschil tussen de twee groepen. <i>Bronnen: (D'Anci, 2017; Torrego, 2014)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Twee reviews beschrijven het effect van bronchiale thermoplastiek bij patiënten met matig en ernstig astma (D'Anci, 2017; Torrego, 2014). Beide reviews hebben dezelfde studies geïncludeerd: drie multicenter RCT's (n=432 patiënten) met extra publicaties aangaande een langere follow-up periode (n=245 actief behandelde patiënten). De drie interventiestudies zijn gefinancierd door de fabrikant van de Alair BT system, Boston Scientific. D'Anci includeerde daarom ook een 'real-world' studie, evenals acht observationele studies naar de mogelijke bijwerkingen van bronchiale thermoplastiek. Bronchiale thermoplastiek werd in de studies drie keer herhaald met drie weken tussenperiode. De drie RCT's worden hieronder beschreven.

- De RISA studie (Pavord, 2007) includeerde 34 patiënten met ernstig astma (*ICS > 750 mcg fluticasone equivalent en LABA 100 mcg salmeterol equivalent; ≤ 30 mg/d prednison equivalent*). Bronchiale thermoplastiek plus standaardzorg werd vergeleken met standaard zorg. Na vijf jaar werd nogmaals gekeken naar de effecten en bijwerkingen (Pavord, 2013).

- De AIR studie (Cox, 2007) includeerde 112 patiënten met matig tot ernstig astma (*dagelijks ICS > 200 mcg BPD equivalent and LABA 100 mcg salmeterol equivalent; stable disease in 6 weeks prior to entry*). Bronchiale thermoplastiek en standaardzorg werd vergeleken met standaard zorg. Na vijf jaar werden de effecten en bijwerkingen geëvalueerd (Thomson, 2011).
- De AIR-2 studie (Castro, 2010) includeerde 297 patiënten met ernstig astma (*requiring daily ICS at > 1,000 mcg BPD equivalent and LABA 100 mcg salmeterol equivalent; < 10 mg OCS/day; ≥ 2 symptomatic days in prior 4 weeks*). In deze studie werd bronchiale thermoplastiek (n=190) vergeleken met een sham procedure (n=90) (bronchoscopie zonder thermoplastiek). Alle patiënten kregen standaard zorg. De BT-groep werd 5 jaar gevolgd (Wechsler, 2013). Deelnemers en testafnemers waren geblindeerd.

Resultaten

Astmacontrole

Twee studies, de AIR en de RISA studies, vonden een significante verbetering op de Asthma Control Questionnaire (ACQ). D'Anci (2017) berekende de standardized mean difference (SDM) in beide studies: AIR: -0,71 (95% CI -1,05 tot -0,37); RISA: -0,77 (95% CI: -1,33 tot -0,21). Gemiddeld gezien werd de klinische grens van 0,5 punten verschil gehaald. In de AIR2 studie die BT vergeleek met de sham-procedure, werd geen significant verschil gevonden (berekende SMD in ACQ-verschil: -0,05, 95%CI -0,29 tot 0,19). De meta-analyse van Torrego (2014) includeerde alle studies en vond een mean difference van -0,15 (95% CI -0,40 tot 0,10). In de publicaties met de langere termijneffecten werd astmacontrole niet als uitkomstmaat gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astmacontrole is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie) en inconsistentie.

Kwaliteit van leven (AQLQ)

De niet-sham-gecontroleerde studies (RISA en AIR) lieten 12 maanden na bronchiale thermoplastiek een significante verbetering zien op de AQLQ vergeleken met standaardzorg (RISA (n=32): SMD 1,38, 95%CI 0,60 tot 2,15; AIR (n=112): SMD: 0,62, 95%CI 0,24 tot 1,01). De AIR-2 trial (Castro, 2010) vond alleen in de per-protocol een significante verbetering van kwaliteit van leven (n=268) (posterior probability of superiority (PPS) = 97,7%), maar niet in de intention-to-treat analyse (n=288; PPS=96%; significante grens ligt op 96,4%). Torrego (2014) deed een meta-analyse met alle studies en kwam tot een significant, maar niet klinisch relevant, gepoolde mean difference van 0,28 (95%CI 0,07 tot 0,50). In de publicaties met de langere termijneffecten werd astmacontrole niet als uitkomstmaat gerapporteerd (D'Anci, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven in de vergelijking BT met controle is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie) en risk of bias (slechts 1 studie met valide controlegroep).

Astma-aanval frequentie

De AIR studie vond 12 maanden na de laatste BT-behandeling een afname van ernstige astma-aanvallen per patiënt per week, maar dit verschilde niet van de groep met standaardzorg. De afname in milde astma-aanvallen verschilde wel significant tussen beide groepen (calculated mean difference milde astma-aanvallen per patiënt per week: $-0,20$, 95% CI $-0,95$ tot $-0,15$; ongeveer 10 milde astma-aanvallen minder per jaar (95%CI 3 tot 18)). De RISA studie gaf geen data over astma-aanval frequentie (D'Anci, 2017).

In de AIR-2 studie had de BT-groep minder ernstige astma-aanvallen vergeleken met de sham-groep (resp. $0,48 \pm 0,067$ en $0,70 \pm 0,122$ ernstige astma-aanvallen per patiënt per jaar) na de behandelperiode. Het aantal patiënten dat ernstige astma-aanvallen had, was significant minder in de BT-groep (26% versus 40%; RR 0,66, 95% CI 0,47 tot 0,93) (Torrego, 2014). De astma-aanval frequentie in de 2 tot 5 jaar na de behandeling was gelijk aan de frequentie na 1 jaar (D'Anci, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Corticosteroïdreductie

In de RISA-studie was een reductie te zien in dosis van orale corticosteroïden (reductie in BT-groep: $63,5 \pm 45,4\%$; placebogroep: $26,2 \pm 40,7\%$). Het verschil tussen de twee groepen was niet significant (Torrego, 2014).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat corticosteroïdreductie is met 3 niveaus verlaagd (slechts 1 studie) gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie) en inconsistentie.

Longfunctie (FEV₁%)

De drie studies vonden geen significant verschil in FEV₁ tussen de BT-groep en de controlegroep 12 maanden na de behandeling (D'Anci, 2017; Torrego, 2014). De RISA studie vond wel een significant verschil na 22 weken (vanaf baseline, $14,9 \pm 17,4\%$ versus $-0,9 \pm 22,3$). De langere termijneffecten na 5 jaar waren vergelijkbaar met de effecten na 1 jaar.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Bijwerkingen

Ziekenhuisopname door respiratoire adverse events tijdens de behandelperiode was in de interventiegroepen hoger dan in de controlegroepen (RR 3,50, 95% CI 1,26 tot 9,68). Omgerekend zou dit 6% van de deelnemers zijn die hospitalisatie nodig had vanwege een respiratoire bijwerking (Torrego, 2014). Na de behandelperiode was het risico gelijk tussen de twee groepen (RR 1,12, 95%CI 0,44 tot 2,85) (Torrego, 2014).

Op basis van de drie studies, was het gebruik van 'rescue medication' niet significant verschillend tussen de interventiegroepen vergeleken met de placebogroepen gedurende 12 maanden (gepoolde mean difference 0,68, 95%CI 3,63 tot 2,28) (Torrego, 2014).

Tijdens de behandelperiode werden meer respiratoire adverse events gezien in de BT-groep vergeleken met de controlegroep (AIR: 407 versus 106 events; RISA: 136 versus 57 events; AIR-2: 85% versus 76% patiënten met adverse events). De meest genoemde bijwerkingen in de AIR-studie waren dyspnoe, wheeze en hoest, en waren mild van aard (69%). Na de behandelperiode was er geen verschil tussen de twee groepen. In de RISA studie werden wheeze, hoest en chest discomfort de meest gerapporteerde bijwerkingen. Meeste bijwerkingen waren mild (49%) of moderate (41%). In de AIR-2 studie werden eerdergenoemde bijwerkingen gemeld, evenals pijn op de borst. Bij alle studies werden de meeste bijwerkingen gemeld binnen een dag na de bronchoscopie en waren veelal binnen 7 dagen opgelost.

De case reports en case series (30 patiënten beschreven) uit het review van D'Anci (2017) beschrijven dezelfde niet-ernstige bijwerkingen als die in de RCT's. Ernstige bijwerkingen waren hemoptysis (n=5), atelectasis (n=4), lower respiratory tract infection requiring hospitalization (n=2), longabces (n=1).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de effectiviteit van bronchiale thermoplastiek als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

P (patients): patiënten (≥ 18 jaar) met ernstig astma die optimaal behandeld worden;

I (intervention): bronchiale thermoplastiek;

C (comparison): sham (bronchoscopie zonder thermoplastiek), standaardzorg, andere behandelingen;

O (outcomes): astmacontrole (ACQ), kwaliteit van leven (AQLQ en SGRO), astma-aanval frequentie, aantal ziekenhuisbezoeken, ziekenhuisopnames en verzuim van school of werk, corticosteroidreductie, verbetering longfunctie FEV₁), (fysiologisch FEV₁-verlies), bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verbetering van astmacontrole en verbetering van kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en astma-aanval frequentie, steroïdreductie, verbetering longfunctie en voorkomen van meer dan fysiologisch FEV₁-verlies voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Verbetering van astmacontrole

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Control Questionnaire (ACQ) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering van kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) en ≥ 4 punt verbetering op de SGRQ als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Astma-aanval frequentie

De werkgroep definieerde $\geq 30\%$ afname van aantal astma-aanvallen als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Corticosteroidreductie

De werkgroep definieerde $\geq 2,5$ mg/dag dosisafname prednison of equivalent van een ander steroïd als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering longfunctie

De werkgroep definieerde een toename $FEV_1 \geq 10\%$ van voorspelde waarde als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 23 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 71 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie, mate van ernst van astma, studiedesign (systematische reviews of RCT's). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd.

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, shamcontrolled clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;181(2):116–24.
- 2 - Chung KF, Wenzel SE, Brozek, JL, Bush A, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Resp Jour* 2014;43: 343-373
- 3 - Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *The New England Journal of Medicine* 2007;356(13):1327–37.
- 4 - D'Anci KE, Lynch MP, Leas BF, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Kaczmarek JL, et al. 2017
- 5 - Niven RM, Simmonds MR, Cangelosi MJ, Tilden DP, Cottrell S, Shargill NS. Indirect comparison of bronchial

thermoplasty versus omalizumab for uncontrolled severe asthma. *J.Asthma* 2018 Apr;55(4):443-451

6 - Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;176 (12):1185-91.

7 - Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Nov;111(5):402-7.

8 - Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: asthma intervention research (AIR) trial. *BMC Pulm Med.* 2011 Feb 11;11:8.

9 - Torrego A, Sola I, Munoz AM, Roque I Figuls M, Yepes-Nunez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2014 Mar 3;(3):CD009910. doi(3):CD009910

10 - Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec;132(6):1295-302.

Fysiotherapie bij ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van fysiotherapie als aanvullende behandeling bij patiënten met ernstig astma?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de toegevoegde waarde van fysieke training voor of na longrevalidatie?
2. Wat is de toegevoegde waarde van ontspannings- en/of ademhalingsoefeningen?

Aanbeveling

Overweeg 1e lijns fysiotherapie bij patiënten met moeilijk behandelbaar en ernstig astma met inspanningsintolerantie en/of functionele beperkingen.

Overweeg 1^e lijns fysiotherapie aansluitend aan een longrevalidatieprogramma gericht op het behoud en/of verder verbeteren van het bereikte resultaat.

Overwegingen

Gesuperviseerde inspanningstraining (loopband) met behulp van fysiotherapie lijkt een klein effect te hebben op de inspanningscapaciteit (VO_2 max) en mogelijk een positief effect op de kwaliteit van leven (AQLQ) bij patiënten met matig en ernstig astma. Het is nog onvoldoende onderzocht wat het effect is van inspanningstraining op bronchiale hyperreactiviteit.

De toegevoegde waarde van ademhalingsoefeningen met behulp van fysiotherapie op de astmacontrole (middels de ACQ), kwaliteit van leven (AQLQ), en bronchiale hyperreactiviteit is nog onvoldoende onderzocht. In de trainingsstudies werden vaak ademhalingsoefeningen gegeven aan beide groepen hierdoor kan geen vergelijking gemaakt worden tussen de groepen en is het effect van ademhalingsoefeningen (nog) onduidelijk. Hiernaast is het onduidelijk of de in de studies geïnccludeerde patiënten een disfunctionele ademhaling hadden bij inclusie.

De beschreven studies zijn voornamelijk gedaan bij een gemengde populatie van matig ernstig tot ernstig astma. Wat de effecten zouden zijn bij patiënten met ernstig astma, is niet onderzocht.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten met (moeilijk behandelbaar/ernstig) astma die een hoge ziektelast ervaren (lage QoL), een lage inspanningsintolerantie hebben, fysiek inactief zijn en /of functioneel beperkt zijn lijkt aanvullende (eerstelijns) fysiotherapie (zoals bij patiënten met COPD) geïndiceerd. Ook na een intensief longrevalidatieprogramma bestaat de behoefte zowel bij de patiënt als zorgverlener om het nazorgtraject, met inzet van lokale fysiotherapeuten, die meer vorm en inhoud te kunnen geven om de bereikte resultaten verder te verbeteren of het effect langduriger vast te kunnen houden en te implementeren in het dagelijks leven/functioneren. Begeleiding door een fysiotherapeut met specifieke expertise op dit gebied om de algehele lichamelijke fitheid

en spierfuncties (kracht/power) bij ernstig astma te verbeteren, zou hiervoor onder de mogelijkheden kunnen vallen. En met name ook na een astma-aanval waarbij altijd weer een terugval in lichamelijke fitheid en spierkracht optreedt. Er zijn momenteel echter nog geen studies bekend die het effect hebben onderzocht van fysiotherapie voor en/of na longrevalidatie. Mogelijk zou het behandelingseffect na longrevalidatie verlengd of verbeterd kunnen worden, wat de zorg en controle op ernstig astma voor de patiënt verbetert en participatie binnen bewegingsprogramma's of sport bevordert.

Kosten (middelenbeslag)

De kosteneffectiviteit (Quality's) en PROMS van aanvullende fysiotherapie is nog onvoldoende onderzocht bij patiënten met ernstig astma. Fysiotherapie op indicatie (ernstig) astma wordt op het moment van schrijven niet vergoed vanuit het basispakket, wat de werkgroep ervaart als een grote beperking. Bij patiënten met matig ernstig tot zeer ernstige COPD is gebleken dat fysiotherapie kosteneffectief is en is de vergoeding hiervoor opgenomen in het basispakket. In lijn met COPD pleit de werkgroep er dan ook voor om de vergoeding van fysiotherapie bij ernstig astma te overwegen, en zo (hoge) kosten te kunnen voorkomen.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Het Zorginstituut wordt gevraagd zich te buigen over de vergoeding van 1^{ste} lijn fysiotherapie bij ernstig astma (zie ook bovenstaand punt).

Haalbaarheid en implementatie

Implementatie in de eerstelijnspraktijk bij fysiotherapeuten met specifieke expertise in behandeling van luchtwegaandoeningen is haalbaar.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Vanwege een gebrek aan wetenschappelijke evidentie van hoge kwaliteit kan nog geen eenduidige uitspraak worden gedaan over een eventueel positief effect van fysiotherapie in de eerste lijn bij patiënten met ernstig astma. Op basis van de literatuursearch lijkt fysiotherapie bij ernstig astma een voorzichtig positief effect te hebben op inspanningscapaciteit en AQLQ. Aanvullende goed opgezette studies zijn zeer wenselijk. Ondanks het ontbreken van gedegen wetenschappelijk onderzoek is de werkgroep op basis van ervaring uit de klinische praktijk van mening dat vroegtijdige mobiliserende interventies tot de standaard goede zorg voor patiënten met ernstig astma behoren. Verder komt dit overeen met de internationale richtlijn GINA waar bewegen bij astma in algemene zin wordt geadviseerd. Bij ernstig astma is bewegen (fysieke activiteiten) geen vanzelfsprekendheid vanwege klachten van vermoeidheid en benauwdheid en angst voor benauwdheid/kortademigheid. Tevens is fysiotherapie van belang in de eerste lijn als "step down" na een multidisciplinaire revalidatie in de tweede- of derde lijn. Dit ter voorkoming van terugval na een periode van intensieve begeleiding.

Inleiding

In de vorige richtlijn (2013) wordt alleen gesproken over multidisciplinaire longrevalidatie in de 2^e en 3^e lijn als behandeling bij patiënten met ernstig astma bij suboptimaal zelfmanagement en/of disproportionele problemen op het gebied van activiteiten en participatie. Dit is echter een kostbare, tijdelijke en tijdsintensieve behandeling. Fysiotherapie kan patiënten met ernstig astma helpen om de inspanningscapaciteit/-tolerantie te verbeteren/optimaliseren of te behouden na een longrevalidatieprogramma afgerond te hebben. In deze richtlijnmodule wordt onderzocht of fysiotherapie, los van een revalidatieprogramma, als aanvullende therapie

ingezet kan worden bij patiënten met ernstig astma met als doel optimalisatie van (astma)controle, inspanningstolerantie (onder andere lichamelijke conditie en spierkracht) en comorbiditeit zoals diabetes mellitus, osteoporose en sarcopenie, en het verbeteren van de kwaliteit van leven.

Conclusies

Fysieke training

Zeer laag GRADE	Een aerob trainingprogramma onder supervisie van een fysiotherapeut lijkt geen effect te hebben op astmacontrole (ACQ) bij patiënten met matig en ernstig astma. <i>Bronnen: (Franco-Pinto, 2015; Turner, 2011)</i>
Laag GRADE	Een aerob trainingprogramma onder supervisie van een fysiotherapeut lijkt een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven (AQLQ) bij patiënten met matig en ernstig astma. <i>Bronnen (Franco-Pinto, 2015; Turner, 2011; Mendes, 2010; Refaat, 2015)</i>
Zeer laag GRADE	Het is nog onduidelijk of aerobe training onder supervisie van een fysiotherapeut een positief effect heeft op de inspanningscapaciteit (loopafstand op de 6MWT) bij patiënten met matig en ernstig astma. <i>Bronnen: (Turner, 2010; Coelho, 2018)</i>
Laag GRADE	Aerobe training onder supervisie van een fysiotherapeut heeft mogelijk een positief effect op de (aerobe) inspanningscapaciteit (VO ₂ max) bij patiënten met matig en ernstig astma. <i>Bronnen: (Mendes, 2011; Mendes, 2010)</i>
Zeer laag GRADE	Het is nog onduidelijk of aerobe training een positief effect heeft op de bronchiale hyperreactiviteit. <i>Bronnen: (Franco-Pinto, 2015)</i>
- GRADE	Er werden geen studies gevonden die het effect onderzochten op spierkracht (handknijpkracht; 1-RM test), dynamisch spierversmogen (Wpeak), en de fysiek activiteiten monitor (vragenlijst/accelerometer).

Ademhalingsoefeningen

Zeer laag GRADE	Het is nog onduidelijk of ademhalingsoefeningen met behulp van fysiotherapie effect hebben op astmacontrole (ACQ) bij patiënten met matig en ernstig astma. <i>Bronnen: (Rondinel, 2015)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is nog onduidelijk of ademhalingsoefeningen met behulp van fysiotherapie een positief effect hebben op de kwaliteit van leven bij patiënten met matig en ernstig astma.</p> <p><i>Bronnen: (Rondinel, 2015; Cooper, 2003)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is nog onduidelijk wat het effect is van ademhalingsoefeningen met behulp van fysiotherapie op inspanningscapaciteit (loopafstand op de 6MWT).</p> <p><i>Bronnen: (Rondinel, 2015)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is nog onduidelijk wat het effect is van ademhalingsoefeningen met behulp van fysiotherapie op bronchiale hyperreactiviteit.</p> <p><i>Bronnen: (Cooper, 2003)</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies - Fysieke training

Het Cochrane review van Carson (2013) is de meest recente systematisch review aangaande fysieke training bij patiënten met astma. Hij beschrijft twee studies die van belang zijn:

- Mendes (2010) onderzocht de invloed van aerobe training, toegevoegd aan ademhalingsoefeningen en educatie, bij 101 volwassenen (20 tot 50 jaar) met matig en ernstig astma. De patiënten waren pulmonaal stabiel bij een gemiddelde dagdosis van 800 mcg budesonide en voldeden derhalve niet aan de definitie ernstig astma, zoals in deze richtlijn gehanteerd. De baseline VO_2 max was ongeveer 70% van voorspeld in de controlegroep en 71% van voorspeld in de trainingsgroep. De controlegroep kreeg 3 maanden uitsluitend ademhalingstherapie en educatie, terwijl de trainingsgroep daarbij nog twee keer per week, 30 minuten lang, fysieke training kreeg. De gemiddelde leeftijd was 39 jaar en het merendeel was vrouw (89% in de interventiegroep en 78% in de controlegroep).
- Turner (2010) beschreef de effecten van een 6 weken durend aerobe trainingsprogramma bij oudere (> 40 jaar) patiënten met matig tot ernstig astma met deels gefixeerde obstructie ($FEV_1 < 80\%$ van voorspelde waarde na maximale behandeling) en beperkingen in het dagelijks leven. De patiënten hadden een baseline ACQ van 1,7 bij gebruik van een onbekende dosis ICS. Baselinescore op de 6MWT was een loopafstand van 569 ± 88 meter in de trainingsgroep en 522 ± 111 meter in de controlegroep. In de interventiegroep was de gemiddelde leeftijd $63,5 \pm 10,8$ jaar en was 58% vrouw; in de placebogroep was de gemiddelde leeftijd $71,0 \pm 9,7$ jaar en was 53% vrouw.

Naast het review werden vier aanvullende RCT's gevonden.

- Coelho (2018) voerde een RCT uit naar het effect van ongesuperviseerde fysieke training (dagelijks een half uur wandelen), bij 37 patiënten met matig en ernstig astma. De patiënten waren pulmonaal redelijk stabiel bij een dagdosis van inhalatiecorticosteroiden van ten minste 400 mcg budesonide equivalent of

- met inhalatiecorticosteroïden plus langdurende beta2-agonisten. Baseline ACQ was $1,7 \pm 1,4$ in de interventiegroep en $1,8 \pm 0,8$ in de placebogroep. De loopafstand op de 6MWT was $535,5 \pm 41,5$ meter in de interventiegroep en $527,7 \pm 76,4$ meter in de controlegroep. Patiënten in de interventiegroep kregen instructies van een fysiotherapeut om dagelijks een half uur te wandelen. De interventie duurde 12 weken. Na 24-28 weken werd het langere termijneffect bepaald met behulp van een stappenteller (pedometer).
- Franco-Pinto (2015) onderzocht het effect van inspanningstraining bij 58 patiënten met matig tot ernstig astma. Baseline ACQ was $1,6 \pm 0,9$ in de interventiegroep en $1,4 \pm 1,2$ in de placebogroep. Baseline $VO_2\max$ was $27,0 \pm 4,3$ mL/kg/min in de interventiegroep en $25,5 \pm 5,9$ mL/kg/min in de placebogroep. De patiënten werden optimaal medicamenteus behandeld, ten minste 6 maanden gemonitord door longartsen, en klinisch stabiel bevonden (geen astma-aanvallen in de afgelopen 30 dagen). De patiënten in de interventiegroep ($n=30$) liepen twee keer per week, onder supervisie, 35 minuten lang op een loopband. Zowel de interventie- als placebogroep kregen ademhalingsoefeningen twee keer per week en een educatieprogramma. De studie duurde 12 weken. De interventiegroep had een gemiddelde leeftijd 40 ± 11 jaar en bestond voor 23% uit mannen. De placebogroep had een gemiddelde leeftijd van 44 ± 9 , met 19% mannen.
 - Refaat (2015) includeerde 68 klinisch stabiele patiënten met matig ($n=48$) tot ernstig astma ($n=20$) om een 6-weeks gesuperviseerd trainingsprogramma te onderzoeken. Het programma bestond uit 3 sessies per week bestaande uit rustig wandelen op loopband als warming-up gevolgd door rek- en strekoefeningen van de grote spiergroepen en daarna, fietstraining en krachttraining gevolgd door een cooling-down. Patiënten in de placebogroep werd geadviseerd om geen structurele training te gaan doen (ze mochten wel hun normale activiteiten blijven uitvoeren). De interventiegroep ($n=38$) had een gemiddelde leeftijd van $35,8 \pm 1,7$ jaar (45% man) en de placebogroep had een gemiddelde leeftijd van $38,0 \pm 5,3$ (47% man).
 - Mendes (2011) includeerde 68 patiënten met matig tot ernstig astma. De patiënten moesten ten minste 30 dagen stabiel en minstens 6 maanden onder behandeling zijn. Een deel van de patiënten ($n=28$) deed ook mee aan een andere studie (Mendes, 2010). De interventie bestond uit gesuperviseerde looptraining op een loopband, 30 minuten per sessie, 2 keer per week en 3 maanden lang ($n=34$). Zowel de placebo- als de interventiegroep kreeg een educatieprogramma (2 sessies van 2 uur) en ademhalingsoefeningen (2 keer per week). De gemiddelde leeftijd was 38 jaar (95%BI 25,7 tot 47,3) in de interventiegroep en 36 jaar in de placebogroep (95%BI 22,0 tot 47,5). De meerderheid was vrouw (89% in de interventiegroep en 75% in de placebogroep). De $VO_2\max$ was in de interventiegroep 73,4% van voorspeld (95%CI 52,5, 98,3) en 73,5% van voorspeld (43,6, 96,3) in de placebogroep. De twee groepen waren vergelijkbaar op baseline karakteristieken.

Resultaten - aerobe training

Astmacontrole (cruciale uitkomstmaat)

Drie studies onderzochten het effect van (gesuperviseerde) aerobe training op de astmacontrole, gemeten met de ACQ. Franco-Pinto (2015) en Turner (2010) vonden geen significant verschil op de ACQ tussen beide groepen na de interventieperiode. Ook de niet gesuperviseerde looptraining in de studie Coelho (2018) vond geen significant verschil tussen de interventie- en de placebogroep (adjusted means na 12 weken -0,3, -0,8 tot 0,2).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astmacontrole is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door het ontbreken van blinding van patiënten en testafnemers); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Kwaliteit van leven (cruciale uitkomstmaat)

Vijf studies onderzochten het effect van aerobe training op de kwaliteit van leven. Mendes (2010) zag een significante verbetering in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) in de trainingsgroep, ten opzichte van de controlegroep. QoL werd echter niet gemeten met de AQLQ en er wordt niet vermeld of de afkapwaarde voor klinische relevantie is gehaald.

Turner (2010) vond een significante verbetering op de vier domeinen van de AQLQ in de trainingsgroep ten opzichte van de controlegroep. Het verschil was klinisch relevant ($\geq 0,5$ punt toename op de AQLQ).

Ook Franco-Pinto (2015) vond een significante verbetering in de trainingsgroep vergeleken met de placebogroep (0,9, 95%BI 0,1 tot 1,7). Refaat (2015) zag ook een significante verbetering op drie AQLQ-domeinen en de totaalscore in de trainingsgroep ten opzichte van de placebogroep. Op het domein omgevingsfactoren werd geen verschil gevonden.

De niet gesuperviseerde looptraining in de studie van Coelho (2018) vond geen significant verschil tussen de interventie- en de placebogroep (adjusted means na 12 weken 0,3, 95%BI -0,3 tot 0,9).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astmacontrole is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

6-MWT

In de studie van Turner (2010) nam de loopafstand op de 6-minuten wandeltest significant toe binnen de trainingsgroep (van 569 ± 88 meter naar 605 ± 98 meter direct na de interventie) en niet binnen de controlegroep (van 522 ± 111 meter naar 528 ± 114 meter), maar tussen beide groepen was het verschil niet statistisch significant. Als mogelijke verklaring voor het ontbreken van het statistisch significante effect werden de grote verschillen tussen de deelnemers en de hoge baseline score op de 6MWT genoemd waardoor er een plafond effect was bereikt. In de niet gesuperviseerde looptraining (Coelho, 2018) was er een significant verschil op de loopafstand op de 6MWT tussen de interventie- en de placebogroep (geadjusteerd gemiddelde na 12 weken 21,9, 95%BI 6,6 tot 37,3). Na 24-28 weken, dus in de periode na de interventie, was dit effect weer verdwenen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 6-MWT is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid) en inconsistentie.

VO₂ Max (% voorspeld)

Mendes (2011) vond in 88% van de patiënten een positieve respons (een verbetering van 10% in de maximale zuurstofopname (VO₂ max)). De trainingsgroep ging van 73,5% van voorspeld (95%BI 43,6 tot 96,3) naar 88% van voorspeld (95%BI 64,9 tot 109,3), terwijl de controlegroep van 73,4% (52,5 tot 98,3) naar 75,6% van

voorspeld (57,6 tot 99,5) ging. In de andere studie van Mendes (2010) bleek de toename in VO_2 -max significant groter te zijn in de interventiegroep dan in de placebogroep (data weergegeven in een figuur, geen exacte data beschikbaar). Data was beschikbaar van 55% van de deelnemers (49/89). In de trainingsgroep werd een correlatie gevonden tussen baseline VO_2 -max en de verbetering ($r=0,66$, $p=0,001$), dus hoe lager de baseline-waarde was, hoe groter de verbetering.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat VO_2 -max is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapolbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

Bronchiale hyperreactiviteit (BHR)

Franco-Pinto (2015) onderzocht middels een bronchiale provocatietest met histamine het effect van inspanningstraining op de bronchiale hyperreactiviteit (BHR). Na de interventie daalde de BHR in de trainingsgroep ($n=18$) met een toename in PC20 van 1 doubling dose (DD) (95% CI 0,3 tot 1,7). In de placebogroep veranderde de BHR niet ($n=19$) (0,06 DD; 95% CI -0,6 tot 0,7 DD) ($p=0,039$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bronchiale hyperreactiviteit is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapolbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Beschrijving studies - Ademhalingsoefeningen

Twee reviews vatten de literatuur samen naar het effect van ademhalingsoefeningen (Freitas, 2013; Cramer, 2014). De Cochrane review van Freitas (2013) includeerde 13 studies naar ademhalingsoefeningen. Daarbij zijn geen studies vermeld die betrekking hebben op patiënten met matig en/of ernstig astma. Cramer (2014) voerde een systematisch review uit naar ademhalingstechnieken en yoga als aanvullende behandeling bij astma. Er werden 15 studies geïnccludeerd. Een studie (Cooper, 2003) werd uitgevoerd bij patiënten met matig en ernstig astma en wordt hier apart besproken. Daarnaast werd nog een losse RCT gevonden (Rondinel, 2015).

- Rondinel (2015) onderzocht het effect van *incentive spirometry* en *expiratory positive airway pressure (EPAP)* bij patiënten met ernstig astma. De interventiegroep had een mediane baseline ACQ van 2,2 (IQR 1,0 tot 3,6) en een loopafstand op de 6MWT van 532 meter (459-619). De placebogroep had een mediane ACQ van 2,1 (0,3 tot 2,4) en een loopafstand van 537 meter (406-640) op de 6MWT. Na de instructies werden ze gevraagd vijf weken lang de oefeningen zonder begeleiding thuis te doen, tweemaal daags 15 tot 20 minuten. De controlegroep kreeg standaardzorg. Er werden 18 patiënten geïnccludeerd, en uiteindelijk konden 14 patiënten meegenomen worden in de analyses. De mediane leeftijd in de interventiegroep was 57 jaar en in de controlegroep 63 jaar.
- Shaw (2011) voerde een enkel geblindeerde RCT uit waarbij het effect van home-based, gesuperviseerde training gedurende 8 weken. Patiënten tussen de 18 en 34 jaar oud die aan de criteria voldeden van matig-persistent astma werden geïnccludeerd (60-80% van voorspeld FVC, FEV₁ en/of PEF). Drie soorten training werden onderzocht: inspanningstraining ($n=22$), ademhalingsoefeningen ($n=22$), en een combinatie van inspanningstraining en ademhalingsoefeningen ($n=22$). De controlegroep werd geadviseerd hun normale leefstijl aan te houden. Geen van de deelnemers viel voortijdig uit. Gemiddelde

leeftijd was 22 jaar en 64% was man. De groepen waren op baselinekarakteristieken vergelijkbaar.

- McHugh (2003) voerde een dubbelblind onderzoek uit naar de effecten van Buyteyko Breathing Technique (BBT), vergeleken met astma-educatie en ontspanningsoefeningen. Patiënten (n=38) waren tussen de 18 en 70 jaar oud en gebruikten matig tot hoge doses astmamedicatie (> 1400 mcg kortwerkende B2-agnosten per week of een equivalent voor langwerkende b2-agnosten, en/of 1400 mcg inhalatiesteroidemedicatie). De gemiddelde leeftijd was 49 jaar voor de BBT-groep en 44 jaar voor de controlegroep (24% man). Er werden metingen gedaan na 6 weken, 3 en 6 maanden.
- Cooper (2003) onderzocht de ademhalingsoefeningen Buteyko techniek en pranayama oefeningen met (n=30) en zonder (n=30) het gebruik van een hulpmiddel (expiratory resistance, the Pink City Lung Exerciser), vergeleken met een placebo-hulpmiddel (n=30). Patiënten met matig en ernstig astma werden geïnccludeerd (kortdurende b2 agonist ten minste 2 keer per week en regelmatig inhalatiecorticosteroiden). Na 6 maanden werd het effect gemeten.

Resultaten

Astmacontrole (cruciale uitkomstmaat)

Eén studie nam de ACQ als uitkomstmaat mee voor astmacontrole. Rondinel (2015) vond een significante verbetering in de interventiegroep (verschil: -1, 95%BI -1,6 tot 0,6) ten opzichte van de controlegroep (0,1, 95%BI -0,4 tot 0,8; p<0.05). Cooper (2003) gebruikte niet de ACQ om astma-gerelateerde klachten te meten. Zelf-gerapporteerde symptomen bleven stabiel in de placebogroep, terwijl in de Buteyko-groep de astmaklachten waren verminderd (-3, 95%BI -4 tot 0) (p=0,003).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ACQ is met 3 niveaus verlaagd gezien extrapoleerbaarheid (1 niveau voor bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (2 niveaus voor imprecisie).

Kwaliteit van leven (cruciale uitkomstmaat)

Drie studies onderzochten het effect van ademhalingsoefeningen op de kwaliteit van leven, gemeten met de AQLQ.

In de studie van Rondinel (2015) werd een significant verschil gevonden tussen de interventie- en controlegroep. De AQLQ verbeterde met 1 punt (95%BI 0,4 tot 2,7) in de interventiegroep en in de controlegroep was de verbetering 0,3 (-0,1 tot 1,3). Cooper (2003) vond geen verschillen tussen de drie groepen (Buteyko ademhaling, PCLE en controle) op kwaliteit van leven, gemeten met de AQLQ. Op de SF-36 was een domein beperkingen door fysieke problemen significant verbeterd in de Buteyko-groep ten opzichte van de andere twee groepen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 3 niveaus verlaagd gezien; extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); inconsistentie; het geringe aantal patiënten (imprecisie).

6-minuten looptest

Rondinel (2015) zag in de interventiegroep bij 62,5% van de deelnemers een significante verbetering (> 25 meter toename) op de 6MWT. In de placebogroep was dit het geval bij 16,6%. Het verschil was niet statistisch significant verschillend ($p=0,13$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 6-miuntenlooptest is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Bronchiale hyperreactiviteit

Een studie namen bronchiale hyperreactiviteit mee als uitkomstmaat. Cooper (2003) vond geen significant verschil tussen de groepen na 3 en 6 maanden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bronchiale hyperreactiviteit is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

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

Wat is de effectiviteit van fysiotherapie (inspanningstraining en ademhalingsoefeningen/ ontspanningsoefeningen) als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

P: patiënten met ernstig astma die optimaal (medicamenteus) behandeld worden;

I: fysiotherapie. De volgende vormen zijn meegenomen: ademhalingsoefeningen, fysieke training (kracht en conditietraining), en longfysiotherapie (secretie management);

C: placebo/ andersoortige behandelingen;

O: astmacontrole (ACQ vragenlijst), kwaliteit van leven (AQLQ en SGRQ vragenlijsten), fysiek activiteitsniveau; (vragenlijst, stappenteller of accelerometrie), inspanningscapaciteit (6-minuten looptest (6MWT), maximale zuurstofopnamevermogen (VO_2 max)) spierkracht (maximaal vermogen (W_{peak}), handknijpkracht, maximale kracht (1RM test)), bronchiale hyperreactiviteit; dyspnoe score.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verbetering van astmacontrole en verbetering van kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en inspanningscapaciteit/-tolerantie, spierkracht, bronchiale hyperreactiviteit en dyspnoe voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Verbetering van astmacontrole

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Control Questionnaire (ACQ) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering van kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) en ≥ 4 punt verbetering op de SGRQ als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Overige uitkomstmaten

De werkgroep definieerde $>10\%$ verbetering in bronchiale hyperactiviteit als een klinisch (patiënt) relevant verschil. Inactiviteit is een belangrijke determinant van de gezondheidsstatus van een persoon. Momenteel zijn (nog) geen data beschikbaar over wat een klinisch relevant verschil is in toename van fysieke activiteit en daarom hanteert de werkgroep een verandering van $>10\%$ als klinisch relevant verschil op de fysiek activiteiten niveau gemeten met een vragenlijst of accelerometers), en een toename in loopafstand van 35 meter op de 6-minuten looptest of toename van 3,5 ml/O₂/min/kg (1 MET) op de maximale inspanningstest en een toename van 10% in spierkracht (W_{peak}, handknijpkracht, 1RM test).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 25 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en interventiestudies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 820 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (systematische reviews van) interventiestudies, meer dan 10 deelnemers en een follow-up periode van ten minste 1 week. Omdat er geen studies beschikbaar bleken te zijn die zich alleen richten op patiënten met ernstig astma werden tevens studies die patiënten met matig en ernstig astma onderzochten, geïnccludeerd. Alleen interventies die gegeven (mogen) worden door een fysiotherapeut werden geïnccludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 64 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 56 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 reviews en 5 RCT's studies definitief geselecteerd.

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. Cochrane Database Syst.Rev. 2013 Sep 30;(9):CD001116. doi(9):CD001111
- 2 - Coelho CM, Reboredo MM, Valle FM, Malaguti C, Campos LA, Nascimento LM, et al. Effects of an unsupervised pedometer-based physical activity program on daily steps of adults with moderate to severe asthma: a randomized controlled trial. J.Sports Sci. 2018 May;36(10):1186-1193
- 3 - Cooper S, Osborne J, Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2003;58(8):674-9.

- 4 - Cramer H, Posadzki P, Dobos G, Langhorst J. Yoga for asthma: a systematic review and meta-analysis. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2014 Jun;112(6):503-510.e5
- 5 - Franco-Pinto A., Mendes F.A.R., De Carvalho-Pinto R.M., Agondi R.C., Cukier A., Stelmach R., et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: A randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70(8):732-739
- 6 - Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, Chaves GS, Fregonezi GA, Mendonca KP. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2013 Oct 1;(10):CD001277. doi(10):CD001277
- 7 - McHugh P, Aitchison F, Duncan B, Houghton F. Buteyko Breathing Technique for asthma: an effective intervention. *N Z Med J.* 2003 Dec 12;116(1187):U710.
- 8 - Mendes FAR, Gonçalves RC, Nunes MPT, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, Carvalho CRF. Effects of Aerobic Training on Psychosocial Morbidity and Symptoms in Patients With Asthma. *Chest* 2010;138(2):331-7.
- 9 - Mendes FAR, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2011;43(2):197-203
- 10 - Refaat A, Gawish M. Effect of physical training on health-related quality of life in patients with moderate and severe asthma. *Egypt.J.Chest Dis.Tuberc.* 2015;64(4):761-766
- 11 - Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in Symptoms and Quality of Life following Exercise Training in Older Adults with Moderate/Severe Persistent Asthma. *Respiration* 2011;81:302-10.
- 12 - Rondinel TZ, Correa IF, Hoscheidt LM, Bueno MH, Da Silva LM, Reppold CT, et al. Incentive spirometry combined with expiratory positive airway pressure improves asthma control and quality of life in asthma: a randomised controlled trial. *J.Asthma* 2015 Mar;52(2):220-226
- 13 - Shaw BS, Shaw I. Pulmonary function and abdominal and thoracic kinematic changes following aerobic and inspiratory resistive diaphragmatic breathing training in asthmatics. *Lung* 2011 Apr;189(2):131-139

Leukotriënen receptorantagonisten bij ernstig astma

Aanbeveling

Leukotriën-receptorantagonisten worden niet aangeraden als aanvullende therapie, bovenop hoge dosis ICS en LABA, bij patiënten met ernstig astma, tenzij de effectiviteit in de individuele patiënt blijkt of al is gebleken.

Overwegingen

Montelukast heeft een gunstig bijwerkingenprofiel. Milde, reversibele bijwerkingen zijn beschreven zoals hoofdpijn en lichte gastro-intestinale klachten.

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met aspirine-geïnduceerd astma meer baat hebben van leukotriënen receptorantagonisten dan andere patiënten (Obase, 2005).

Zafirlukast is niet geregistreerd voor gebruik in Nederland.

Indicatiestelling

In individuele gevallen kan een proefbehandeling met montelukast voor een periode van vier weken worden gestart. Indien geen verbetering van minimaal een half punt op de ACQ wordt bereikt, wordt geadviseerd de therapie te staken.

Conclusies

Matig	<p>Montelukast als add on therapie bij patiënten met astma behandeld met hoge dosis ICS zonder LABA is niet effectief in verbeteren astma symptomen of FEV1.</p> <p><i>Bronnen: (Jayaram L 2005, Tonelli M 2003, Robinson DS 2001)</i></p>
--------------	--

Samenvatting literatuur

Drie studies (Jayaram, 2005; Tonelli, 2003; Robinson, 2007) zijn uitgevoerd met de leukotriënen-receptorantagonist montelukast als "add-on" therapie bij patiënten met astma. De RTC van Robinson (2007) laat na twee weken behandeling geen klinisch significante verbetering zien op symptomen (ACQ werd niet gemeten). De studies van Jayaram (2005) en Tonelli (2003) vermelden alleen de FEV1 als uitkomstparameter, maar deze verbetert niet. Exacerbatiefrequentie wordt in deze drie studies niet meegenomen als eindparameter.

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de vraag of leukotriënen-receptorantagonisten toegevoegde waarde hebben bij de behandeling van ernstig astma, werd een literatuursearch verricht in de databases Pubmed en Embase. Randomized controlled trials (RCT's) of systematic reviews (Engels of Nederlands) van 2000 tot heden kwamen in aanmerking voor nadere evaluatie. Er werden geen studies gevonden waarbij LTRA's toegevoegd werden aan de combinatie ICS+LABA. Daarom zijn alleen studies in overweging genomen waarin de patiënten behandeld

werden met hoge dosis ICS zonder LABA's. Van de negen RCT's voldeden er vier aan de criteria, zoals vermeld in de uitgangsvraag. Studies vielen af vanwege: verkeerde patiëntengroep (4) en verkeerde uitkomstparameters (1).

De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-05-2014

Laatst geautoriseerd : 14-05-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Jayaram L, Duong M, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma. *Eur Respir J*. 2005 Jan;25(1):41-6.
- 2 - Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo controlled trial. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2007-11.
- 3 - Obase Y, Matsuse H, Shimoda T, Haahtela T, Kohno S. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma. *Treat Respir Med* 2005;4:325–36)
- 4 - Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, Taccola M, Vagaggini B, Paggiaro PL. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(4):237-40

Longrevalidatie en hooggebergtebehandeling bij ernstig astma

Deze module volgt in een aparte commentaar- en autorisatieronde. De update van de module neemt onder andere de resultaten mee van de REFRAST studie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Chandratilleke MG, Carson KV, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD001116. DOI: 10.1002/14651858.CD001116.pub3.
- 2 - Pacheco DRR, Silva MJB, Alexandrino AMS, Torres RMT. Exercise-Related Quality of Life in Subjects with Asthma: A Systematic Review. J Asthma 2012;49(5):487-95.
- 3 - Mendes FAR, Gonçalves RC, Nunes MPT, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, Carvalho CRF. Effects of Aerobic Training on Psychosocial Morbidity and Symptoms in Patients With Asthma. Chest 2010;138(2):331-7.
- 4 - Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in Symptoms and Quality of Life following Exercise Training in Older Adults with Moderate/Severe Persistent Asthma. Respiration 2011;81:302-10.
- 5 - Gibson PG, Powell H, Wilson A, Abramson MJ, Haywood P, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH, Roberts JLL. Selfmanagement education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001117. DOI: 10.1002/14651858.CD001117.
- 6 - Holloway EA, Ram FSF. Breathing exercises for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001277. DOI: 10.1002/14651858.CD001277.pub2.
- 7 - Posadzki P, Ernst E. Yoga for Asthma? A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. J Asthma 2011;48:632-9.
- 8 - Manocha R, Marks GB, Kenchington P, Peters D, Salome CM. Sahaja yoga in the management of moderate to severe asthma: a randomised controlled trial. Thorax 2002;57:110-5.

Macroliden bij ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van macroliden als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

Aanbeveling

Wees terughoudend met het langdurig gebruik van macroliden bij de behandeling van ernstig astma, gezien de beperkte effectiviteit en het ongunstige bijwerkingenprofiel.

Overweeg in niet-eosinofiele astmapatiënten met frequente astma-aanvallen om een proefbehandeling te geven met macroliden gedurende een periode van 6 maanden. De voorkeur gaat uit naar azitromycine (3x per week 500 mg).

Verricht voor de start van macrolidenbehandeling een ECG in verband met het risico op QT-verlenging.

Controleer zowel tijdens als na de behandeling het gehoor en de vestibulaire functie, bij de combinatie met andere ototoxische geneesmiddelen.

Wees alert op gehoorverlies, leverenzymstoornissen en verlengde QT-tijd na het starten met behandeling met macroliden.

Overwegingen

Verschillende studies hebben gekeken naar de effecten van macroliden op relevante uitkomstmaten bij ernstig astma. Er is geen klinisch relevant effect op astmacontrole en/of kwaliteit van leven aangetoond, noch op relevante corticosteroïdereductie. Met betrekking tot astma-aanvallen zijn twee recentere RCTs van goede kwaliteit conflicterend: Gibson (2017) vond een reductie in de gehele groep, waar Bruselle (2013) alleen een reductie in de subgroep met niet-eosinofiel astma vond. Bij een urgent gebrek aan therapieën voor ernstig non-eosinofiel astma is een proefbehandeling in deze groep, gericht op reduceren van astma-aanvallen te rechtvaardigen bij patiënten met recidiverende astma-aanvallen. Om dit te kunnen evalueren is 8 weken, zoals genoemd in de vorige versie van de richtlijn, te kort en beveelt de werkgroep een evaluatie na 6 maanden aan. Hoewel azitromycine ook voor een reductie van luchtweginfecties kan zorgen, is dit niet het enige werkingsmechanisme, aangezien ook patiënten zonder kolonisatie en/of luchtweginfecties gunstige uitkomsten lieten zien. Gegevens over lange termijnbehandeling ontbreken.

Voor de start met een macrolidebehandeling dient minstens een ECG gedaan te worden. Tevens dient voorzichtigheid geboden te worden bij combinatie met andere ototoxische geneesmiddelen (vooral aminoglycosiden); controleer bij toepassing van een dergelijke combinatie zowel tijdens als na de behandeling het gehoor en de vestibulaire functie. De patiënt dient ingelicht te worden over bijwerkingen (maag-darmklachten, gehoorverlies, QT-tijd verlenging en mogelijke antibiotica resistentie).

Voor de meeste patiënten met ernstig eosinofiel astma en recidiverende astma-aanvallen zal behandeling met biologicals de voorkeur hebben boven azitromycine behandeling, vanwege de robuustere data op effectiviteit en (langere termijn) veiligheid.

Inleiding

Van macroliden zijn naast de antibiotische werking ook anti-inflammatoire en antivirale eigenschappen bekend. Macroliden worden ingezet bij ernstig astma. Het is niet duidelijk wat daarvoor de evidence is en welke subgroepen (eosinofiel of niet-eosinofiel) het meest profiteren. De kosten zijn niet het probleem, maar wel de potentiële bijwerkingen die patiënten kunnen ondervinden, alsmede het induceren van antibiotica resistentie.

Conclusies

Astmacontrole

Redelijk GRADE	Macroliden hebben waarschijnlijk een klein, maar niet klinisch relevant effect op astmacontrole bij patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Brusselle, 2013; Hahn, 2012; Gibson, 2017; Simpson, 2008)</i>
---------------------------	--

Kwaliteit van leven

Redelijk GRADE	Macroliden hebben waarschijnlijk een klein, maar niet klinisch relevant effect op kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Brusselle, 2013; Hahn, 2012; Gibson, 2017; Simpson, 2008)</i>
---------------------------	--

Astma-aanval frequentie

Laag GRADE	Macroliden hebben mogelijk een klein positief effect op de astma-aanval frequentie bij patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Brusselle, 2013; Hahn, 2012; Gibson, 2017)</i>
-----------------------	--

Corticosteroidreductie

- GRADE	Er is onvoldoende onderzoek bij volwassenen met ernstig astma om de effecten van macroliden op corticosteroidreductie te kunnen beoordelen.
--------------------	---

Longfunctie

Redelijk GRADE	Macroliden hebben nauwelijks effect op longfunctie bij patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen: (Brusselle, 2013; Gibson, 2017; Simpson, 2008)</i>
---------------------------	---

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	<p>Diarree lijkt vaker voor te komen na azitromycinebehandeling dan na placebo. Er lijken ook meer resistente micro-organismen aanwezig te zijn na azitromycinebehandeling dan in de placebogroep.</p> <p><i>Bronnen: (Brusselle, 2013; Hahn, 2012; Gibson, 2017)</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden vier RCTs geïncludeerd.

In de RCT van Gibson (2017) werden patiënten geïncludeerd met astma, dat in deze studie gedefinieerd was als een compatibele voorgeschiedenis en gedocumenteerd bewijs van variabele luchtwegobstructie van een bronchodilator respons (en symptomatisch bij de start van de studie met een bijbehorende astmacontrolescore van $\geq 0,75$ ondanks behandeling met onderhoudsdoses inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bronchodilatoren. Er werden 213 patiënten (gemiddelde leeftijd 60, range (50 tot 68)) gerandomiseerd in de azithromycinegroep (500 mg, driemaal per week gedurende 48 weken) en 207 patiënten (gemiddelde leeftijd 61, range (51 tot 69)) in de placebogroep. Gerapporteerde uitkomsten waren de astmacontrolescore ACQ, kwaliteit van leven AQLQ, astma-aanval frequentie, FEV₁ en bijwerkingen.

In de RCT van Brusselle (2013) werden patiënten (mediane leeftijd 53) van 18 tot 75 jaar geïncludeerd met een diagnose van persisterend astma, behandeling met stap 4 of 5 volgens het Global Initiative voor Astma en bijpassende klinische kenmerken. Bovendien gebruikten de patiënten hoge doses inhalatiecorticosteroiden (> 1000 mg fluticason of equivalent) en hoge doses geïnhaleerde beta-2-agonisten gedurende minstens 6 maanden voorafgaand aan screening en hadden ze minstens twee onafhankelijke ernstige astma-aanvallen die systemische corticosteroiden vereisten en/of LRTI die antibiotica vereisten in de voorgaande 12 maanden. In deze studie was ook sprake van een pre-studie gedefinieerde uitkomst in niet-eosinofiel astma. Er werden 55 patiënten (gerandomiseerd in de azithromycinegroep (250 mg, één per dag gedurende vijf dagen en daarna driemaal per week gedurende 26 weken) en 54 in de placebogroep. Gerapporteerde uitkomsten waren de astmacontrolescore ACQ, kwaliteit van leven AQLQ, astma-aanval frequentie en FEV₁.

In de RCT van Hahn (2012) werden patiënten van 18 jaar en ouder geïncludeerd met door een arts gediagnosticeerde astma gedurende meer dan 6 maanden. Ook hadden deze patiënten objectief bewijs van een reversibele luchtwegobstructie. Er werden 38 patiënten (gemiddelde leeftijd $45,7 \pm 15,5$) gerandomiseerd naar azitromycine (600 mg, eenmaal daags gedurende drie dagen en daarna één tablet van 600 mg per week gedurende elf weken) en 37 patiënten (gemiddelde leeftijd $47,4 \pm 14,2$) kregen placebo. Gerapporteerde uitkomsten waren de astmacontrolescore ACQ, kwaliteit van leven AQLQ, astma-aanval frequentie en bijwerkingen.

In de RCT van Simpson (2008) werden patiënten geïncludeerd met symptomatische refractaire astma conform de Global Initiative voor Astma richtlijnen. Daarbij werd luchtweg hyperreactiviteit aangetoond met gecombineerde hypertone zoutoplossing. In totaal 23 patiënten (gemiddeld 60 jaar bereik (27 tot 80)) werden

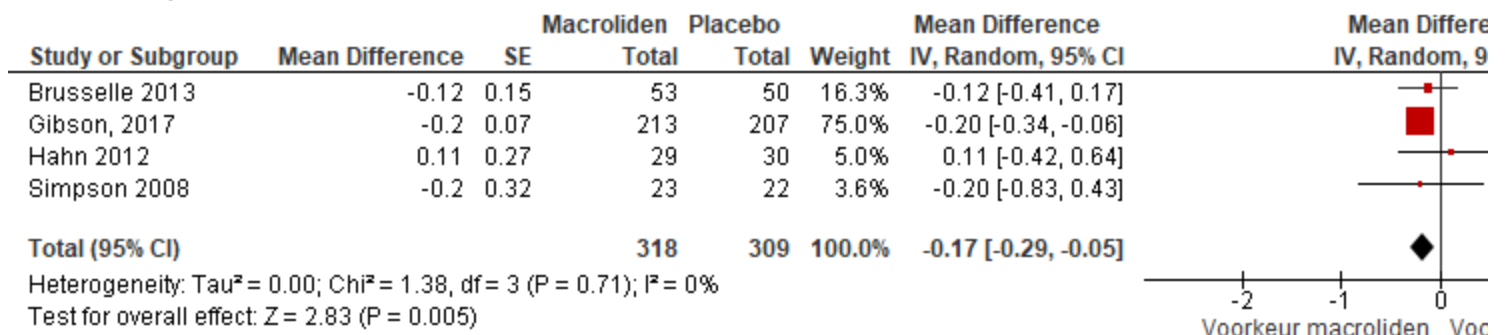
gerandomiseerd naar claritromycine (500mg tweemaal daags) en 23 patiënten (gemiddeld 55 jaar bereik (27 tot 77)) kregen placebo gedurende acht weken. Gerapporteerde uitkomsten waren de astmacontrolescore ACQ, kwaliteit van leven AQLQ en FEV₁ verlies.

Resultaten

Astmacontrole (ACQ)

Er werden vier RCT's gevonden met in totaal 299 patiënten die astmacontrole, gebaseerd op de Astma Control Questionnaire (ACQ), rapporteerden (Brusselle, 2013; Gibson, 2017; Hahn, 2012; Simpson, 2008). De vier studies vonden een klein significant verschil in astmacontrole van -0,17 (95% BI -0,29; -0,05) (zie figuur 1), in het voordeel van macroliden.

Figuur 1 Gemiddelde verschil in astmacontrole tussen macroliden- en placebogebruik bij patiënten met ernstig astma.



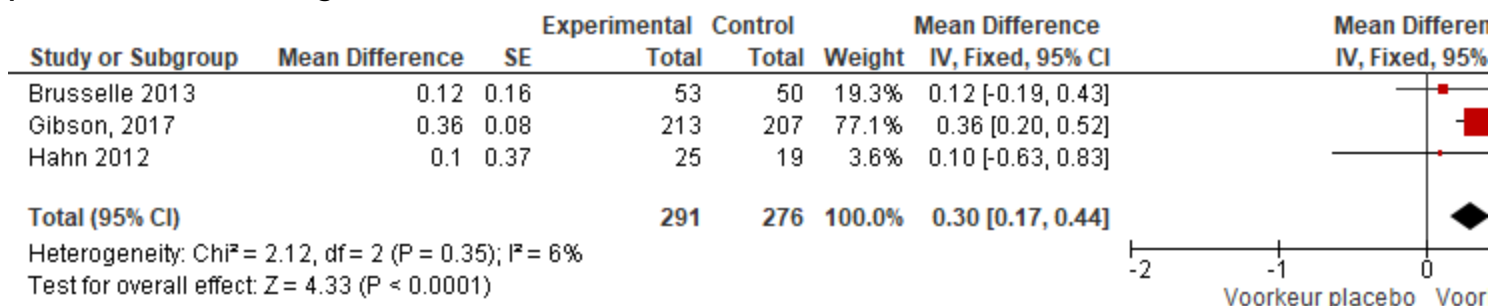
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astmacontrole is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (laag patiëntenaantal en niet behalen van grens klinische relevantie).

Kwaliteit van leven (AQLQ)

Er werden vier RCT's gevonden die kwaliteit van leven, gebaseerd op de Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) rapporteerden (Brusselle, 2013; Hahn, 2012; Gibson, 2017; Simpson, 2008). De studie van Simpson (2008) kon niet meegenomen worden in de meta-analyse, omdat deze alleen mediaan en de interquartile range rapporteerde. Meta-analyse van de overige drie studies vond een klein significant verschil in kwaliteit van leven 0,30 (95%BI 0,17; 0,44), zie figuur 2.

Figuur 2 Gemiddelde verschil in kwaliteit van leven tussen macrolide en placebogebruik bij patiënten met ernstig astma.



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (laag patiëntenaantal en niet behalen van grens klinische relevantie).

Astma-aanval frequentie

Er werden drie RCTs gevonden die de astma-aanval frequentie rapporteerden (Brusselle, 2013; Hahn, 2012; Gibson, 2017).

De studie van Hahn (2012) gaf aan dat 51% van de patiënten één of meer astma-aanvallen van astma doormaakte en dat er geen significante verschillen waren tussen de studiegroepen. Het aantal astma-aanvallen per groep werd niet gerapporteerd.

Brusselle (2013) liet op basis van een Poisson regressie zien dat de ernstige astma-aanval rate 0,52 (95%BI 0,36 tot 0,75) was voor placebo en 0,55 (95%BI 0,38 tot 0,78) voor azithromycine. Daarnaast werden de volgende subgroep resultaten gepresenteerd. De ernstige astma-aanval rate voor niet-eosinofiele ernstige astma was 0,62 (95%BI 0,39 tot 0,99) voor placebo en 0,26 (95%BI 0,12 tot 0,54) in de azithromycinegroep, met een bijbehorende rate ratio van 0,42 (95%BI 0,17 tot 1,00, $p=0,05$). Voor eosinofiele ernstige astma was dit 0,50 (95% BI 0,28 tot 0,88) in de placebogroep en 0,96 (95%BI 0,66 tot 1,41) in de azithromycinegroep, met een bijbehorende rate ratio van 1,93 (95%BI 0,98 tot 3,81).

De studie van Gibson 2017 liet zien dat er 1,86 astma-aanvallen per persoonsjaar waren voor placebo (95%BI 1,54 tot 2,18) en 1,07 (95%BI 0,85 tot 1,29) voor azithromycine, een significante reductie door azithromycine. Deze studie presenteerde de volgende subgroepanalyse. Bij niet-eosinofiele astma werd gezien dat patiënten behandeld met placebo (N=104) 1,74 astma-aanvallen per persoonsjaar hadden, vergeleken met azithromycine (N=120) die 1,15 astma-aanvallen per persoonsjaar hadden (incidentie rate ratio 0,66 (95% BI 0,47 tot 0,93; $p=0,019$). Bij patiënten met eosinofiel astma behandeld met placebo (n=103) werden 1,98 astma-aanvallen gezien per persoonsjaar terwijl de patiënten behandeld met azithromycine (n=93) 0,96 astma-aanvallen per persoonsjaar lieten zien (incidentie rate ratio 0,52 (95% BI 0,29 tot 0,94); $p=0,030$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat astma-aanval frequentie is met 1 niveau verlaagd gezien de verschillen in resultaten tussen de studies (inconsistentie) en met een niveau vanwege imprecisie.

Corticosteroidreductie

Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd in de geselecteerde studies.

Longfunctie FEV₁

Er werden drie RCTs gevonden die longfunctie rapporteerden (Brusselle, 2013; Gibson, 2017; Simpson, 2008). Brusselle (2013) vond geen significante verschillen in prebronchodilatator FEV₁ (%) na 10 weken (MD -0,28 (-4,11 tot 3,54)), en na 26 weken (0,88 (-3,44 tot 5,19)) tussen de azitromycine- en de placebogroep. Ook waren er geen verschillen in postbronchodilatator FEV₁ (%) na 10 weken (-0,26 (-3,45 tot 2,92)), en na 26 weken 1,95 (-2,42 tot 6,33)).

Ook Gibson (2017) vond geen significant verschil in prebronchodilatator FEV₁ na de interventieduur tussen de azitromycine- en de placebogroep (MD (L) -0,06 (-0,12 tot 0,001)). Simpson (2008) vond geen verschil in FEV₁ % voorspelde waarde na de interventie tussen de claritromycine- (74,6 % ±17,1) en de placebogroep (69% ±21).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat longfunctie is met 1 niveau verlaagd gezien imprecisie.

Bijwerkingen

In de studie van Gibson (2017) traden 8 cardiale voorvallen op bij 6 personen (3%) in de azitromycinegroep en 7 cardiale voorvallen bij 5 personen (2%) in de placebogroep. QTc verlenging werd gezien bij 5 (5%) patiënten in de azitromycinegroep en bij 2 (3%) patiënten in de placebogroep. In de studie van Hahn (2012) werd één patiënt in de placebogroep opgenomen met acuut coronair syndroom.

Frequenter optreden van diarree in de azitromycinegroep in vergelijking met de placebogroep werd gerapporteerd door zowel Hahn (2012) (12 (42%) patiënten in de azitromycinegroep versus 5 (15%) in de placebogroep) als Gibson (2017) (72 (34%) in de azitromycinegroep versus 39 (19%) in de placebogroep).

Gibson (2017) vond dat gehoorverlies in vergelijkbare mate optrad in de azitromycinegroep (6 (6%)) en de placebogroep 7 (9%). Ook Hahn (2012) vond vergelijkbare aantallen: 2 gevallen na behandeling met azitromycine versus 1 geval na placebo.

Brusselle (2013) vond dat 11 (48%) patiënten in de azitromycinegroep en 9 (39%) patiënten in de placebogroep gekoloniseerd waren met erythromycine resistente streptokokken op basis van orofaryngeale uitstrijkjes bij 46 patiënten. Gibson (2017) bekeek potentieel pathogene micro-organismen in het sputum zowel voor als na de behandeling. Na de behandeling hadden met azitromycine behandelde patiënten vaker een azitromycine-resistent micro-organisme: 19 (49%) voor azitromycine versus 12 (29%) in de placebogroep.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor bijwerkingen is met 1 niveau verlaagd aangezien deze op heterogene wijze werden gerapporteerd in de verschillende studies.

Zoeken en selecteren

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

P (patients): patiënten (≥ 18 jaar) met ernstig astma die optimaal behandeld worden;

I (intervention): macroliden;

C (comparison): placebo, usual care;

O (outcomes): astmacontrole (ACQ), kwaliteit van leven (AQLQ en SGRQ), astma-aanval frequentie, aantal ziekenhuisbezoeken, ziekenhuisopnames en verzuim van school of werk, corticosteroïdereductie, verbetering longfunctie FEV₁, (fysiologisch FEV₁-verlies), bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte verbetering van astmacontrole en verbetering van kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en astma-aanval frequentie, steroïdreductie, verbetering longfunctie en voorkomen van meer dan fysiologisch FEV₁-verlies voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Verbetering van astmacontrole

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Control Questionnaire (ACQ) als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering van kwaliteit van leven

De werkgroep definieerde $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) en ≥ 4 punt verbetering op de SGRQ als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Astma-aanval frequentie

De werkgroep definieerde $\geq 30\%$ afname van aantal astma-aanvallen als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Corticosteroïdreductie

De werkgroep definieerde $\geq 2,5$ mg/dag dosisafname prednison of equivalent van een ander steroïd als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Verbetering longfunctie

De werkgroep definieerde een toename FEV₁ $\geq 10\%$ van voorspelde waarde als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Voorkomen van meer dan fysiologisch FEV₁-verlies

De werkgroep definieerde Δ FEV₁ ≥ 50 ml per jaar als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Pubmed en Medline is op 8 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar RCTs over macrolidengebruik bij patiënten met ernstig astma. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 131 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevantie, mate van ernst van astma en leeftijd van de patiënt, doelgroep rokers. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 14 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd. Daarnaast werd één studie uit de vorige richtlijn ook meegenomen in de literatuuranalyse.

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020
Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013 ;68(4): 322-32.
- 2 - Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10095): 659-668.
- 3 - Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S. Azithromycin for bronchial asthma in adults: An effectiveness trial. *J.Am.Board Fam.Med.* 2012; 25(4): 442-459.
- 4 - Nelson HS, Hamilos DL, Corsello PR, Levesque NV, Buchmeier AD, Bucher BL. A double-blind study of troleandomycin and methylprednisolone in asthmatic subjects who require daily corticosteroids. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(2): 398-404.
- 5 - Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(2): 148-55. PubMed PMID: 17947611.

Systemische corticosteroïden als langdurige behandeling van ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat zijn de bijwerkingen van chronisch gebruik van systemische corticosteroïden?

Aanbeveling

Geef alleen onderhoudsbehandeling met systemische corticosteroïden aan patiënten met ernstig astma met een type 2-inflammatiepatroon, bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks een behandeling met biologicals (of als behandeling met biologicals niet mogelijk is). Dit gebeurt bij voorkeur na indicatiestelling in een kennis- of behandelcentrum voor ernstig astma.

Behandel ernstig astma met een niet-bewezen type 2-inflammatie **niet** met systemische corticosteroïden als onderhoudsbehandeling.

Streef naar de laagst mogelijke dosis van systemische corticosteroïden waarmee het ernstig astma met type 2-inflammatiepatroon onder controle gehouden kan worden. Dit in verband met de korte en lange termijn bijwerkingen. Monitoring van eosinofiele inflammatie in perifeer bloed kan hierbij ondersteunend zijn.

Wanneer de patiënt niet stabiel wordt of blijft bij het afbouwen van de OCS, kan behandeling met biologicals overwogen worden (zie module Biologicals).

Controleer op bijwerkingen of start preventieve therapie met name voor osteoporose (zie richtlijn osteoporose) bij gebruik van systemische corticosteroïden, met name bij een dosis $\geq 7,5$ mg/d en verricht laagdrempelig aanvullend onderzoek op bijwerkingen.

Overwegingen

Langdurig gebruik van systemische corticosteroïden (> 6 maanden) geeft bij patiënten met (ernstig) astma zeer waarschijnlijk een hoger risico op SGC-gerelateerde complicaties, en dientengevolge een afname van de kwaliteit van leven voor de patiënt met daarnaast een toename van zorggebruik en daarmee ook een toename van kosten.

Dit geldt echter niet alleen voor langdurig gebruik, ook bij herhaalde (≥ 2) systemische corticosteroïdenkuren neemt risico op bijwerkingen aanmerkelijk toe (Waljee, 2017).

Bij patiënten met ernstig astma met een type 2-inflammatie patroon, bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks hoge doseringen inhalatiecorticosteroïden, heeft behandeling met 1 van de biologicals (zie module Biologicals) voorkeur boven het starten van systemische corticosteroïden.

Indien een patiënt niet respondeert op (verschillende) biologicals of om een andere reden afgezien moet worden van biologicals kan continue systemische corticosteroïden behandeling, een optie zijn. Hierbij dient nogmaals

aangemerkt te worden dat dit alleen van toepassing is voor patiënten met een aangetoond type 2-inflammatie patroon. Wanneer systemische corticosteroïden worden voorgeschreven voor acuut of chronisch gebruik, dient goed te worden overwogen of de werking opweegt tegen de bijwerkingen op korte en langere termijn in samenspraak met de wensen en behoeften van de patient.

Kosten zorggebruik van SGC-gerelateerde complicaties

Twee studies rapporteerden de kosten van SGC-gerelateerde complicaties als uitkomstmaat. Lefebvre (2017) vond dat de incrementele jaarlijkse totale gezondheidskosten in verband met SGC-gerelateerde complicaties voor patiënten met een lage, gemiddelde en hoge dosering respectievelijk \$2712, \$4724, en \$8560 significant ($p < 0,0001$) hoger waren dan die van niet-gebruikers van SGC. Ook Dalal (2016) vond een significante trend ($p < 0,0001$) van stijgende kosten met toenemende SGC-blootstelling. De jaarlijkse gezondheidskosten van SGC-gerelateerde complicaties voor patiënten met lage, gemiddelde en hoge SGC-blootstelling werden geschat op respectievelijk \$2670, \$4639 en \$9162 hoger dan voor SGC-niet-gebruikers. Deze kostenverschillen waren voornamelijk te wijten aan incrementele apotheekkosten en ziekenhuisbezoeken.

Indicatiestelling

Gezien het bovenstaande en mede omdat de behandeling met meerdere (irreversibele) bijwerkingen gepaard kan gaan, wordt geadviseerd de indicatiestelling voor behandeling met langdurig systemische corticosteroïden bij voorkeur plaats te laten vinden in overleg met een kennis- en of behandelcentrum voor patiënten met ernstig astma.

Inleiding

Voor patiënten met ernstig astma die ondanks hoog gedoseerde ICS en LABA nog steeds ongecontroleerde ziekte hebben, bestonden tot recent weinig behandelopties. Naast het verder ophogen van de ICS dosis was de enige optie om laag gedoseerde systemische corticosteroïden (p.o. of i.m.) als onderhoudsbehandeling toe te voegen. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat astmacontrole verbetert wanneer patiënten met ernstig astma behandeld worden met systemische corticosteroïden, waarbij aanwezigheid van eosinofiele inflammatie voorspellend is voor een goede respons op corticosteroïden (Petsky, 2018).

Vanuit andere ziektebeelden is al bekend dat zelfs lage doseringen systemische corticosteroïden bij chronisch gebruik gepaard kunnen gaan met veelvuldige en ernstige bijwerkingen op de korte en langere termijn. In het huidige tijdperk waarin nieuwe biologicals beschikbaar zijn gekomen en een goed alternatief blijken voor een deel van de ernstig astmapatiënten, moeten afwegingen worden gemaakt waarbij inzicht in de bijwerkingen en bijwerking-gerelateerde kosten van (langdurig gebruik van) systemische corticosteroïden bij ernstig astmapatiënten behulpzaam kan zijn.

Conclusies

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	<p>Bij patiënten met ernstig astma resulteert langdurige behandeling met systemische corticosteroiden (SGC) (>6 maanden) zeer waarschijnlijk in het optreden van corticosteroiden-gerelateerde complicaties. De kans op complicaties lijkt toe te nemen met ophogen van de SGC dosis.</p> <p><i>Bronnen: (Lefebvre, 2017; Dalal, 2016; Kawano, 2002; Walsh, 2001; Sweeney, 2016)</i></p>
---------------------------	---

Gezondheidszorg gebruik

Redelijk GRADE	<p>Bij patiënten met ernstig astma resulteert langdurige behandeling met systemische corticosteroiden (>6 maanden) zeer waarschijnlijk in een toename in gezondheidszorg gebruik door SGC-gerelateerde complicaties.</p> <p><i>Bronnen: (Lefebvre, 2017; Dalal, 2016)</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies - bijwerkingen

Er zijn vijf studies geïncludeerd die de bijwerkingen van langdurig gebruik van systemische corticosteroiden (SGC) beschrijven in patiënten met ernstig astma.

In de longitudinale, open cohort, observationele studie onderzocht Lefebvre (2017) de risico's op het ontwikkelen van SGC-gerelateerde complicaties en bijbehorend gebruik van gezondheidszorgmiddelen en kosten voor patiënten met ernstig astma (> 12 jaar) in de Verenigde Staten. Er werden 3.628 SGC-gebruikers met continu gebruik van SGC van > 6 maanden en 26.987 SGC niet-gebruikers geselecteerd uit de Medicaid claimgegevens (1997 tot 2013). De SGC-gebruikers werden verder onderverdeeld in drie groepen naar gemiddelde cumulatieve dosis: lage blootstelling ≤ 6 mg/dag (2,9 mg/dag), gemiddelde blootstelling 6 tot 12 mg/dag (8,6 mg/dag), hoge blootstelling >12 mg/dag (19,7 mg/dag).

De retrospectieve studie van Dalal (2016) onderzocht aan de hand van administratieve claimgegevens uit een grote commerciële database in de Verenigde Staten het risico op het ontwikkelen van corticosteroid-gerelateerde bijwerkingen bij langdurig SGC gebruik (>6 maanden) in patiënten met ernstig astma (> 12 jaar) en het bijbehorend gebruik van gezondheidszorgmiddelen en kosten. Er werden 12.697 SGC-gebruikers en evenveel niet-gebruikers geïncludeerd. De SGC-gebruikers werden uitgesplitst in drie groepen naar SGC-blootstelling: lage blootstelling <5mg/dag, gemiddelde blootstelling ≥ 5 tot 10 mg/dag, en hoge blootstelling > 10 mg/dag.

In de observationele studie van Kawano (2002) werden in totaal 100 patiënten met astma (gemiddelde leeftijd 45 jaar) willekeurig geselecteerd in de polikliniek. Patiënten werden in drie groepen onderverdeeld op basis van hun corticosteroid gebruik: patiënten met inhalatie beclomethasondipropionaat (BDP) in de dosis <1000 $\mu\text{g/dag}$ (BDP-L, n=31), patiënten met inhalatie BDP >1000 $\mu\text{g/dag}$ (BDP-H, n=34) en patiënten met zowel inhalatie BDP >1000 $\mu\text{g/dag}$ en orale prednisolon (gemiddelde duur $5,3 \pm 4,1$ jaar) (BDP-PSL, n=35). De relatie tussen serum immunoglobuline levels en de dagelijkse dosis en duur van orale prednisolon werd onderzocht.

In de cross-sectionele studie van Walsh (2001) werden de bijwerkingen in patiënten met longziekten en SGC-gebruik (n=367) vergeleken met een controlegroep (n=734) en werden de dosis-gerelateerde effecten bestudeerd. Onder de patiënten die SGC gebruikten, hadden 162 (44%) een diagnose van astma, 111 (30%) hadden astma en COPD, 82 (22%) hadden COPD en 12 (3%) hadden fibroserende alveolitis. Het merendeel van de SGC-gebruikers (98%) gebruikte prednisolon met een mediane cumulatieve dosis van 16,3 g (1,1 tot 186 g) over een mediane 5,5 jaar (bereik 0,5-46 jaar).

Sweeney (2016) voerde een cross-sectionele observationele studie uit in twee databases om de prevalentie van SGC-geïnduceerde morbiditeit te onderzoeken in patiënten met ernstig astma (> 12 jaar). Uit de *Optimum Patient Care Research (OPCRD) Database* werden drie groepen geïncludeerd: patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik (n=808), patiënten met mild-tot-matig astma (n=3975), en een controlegroep zonder astma (n=2412). Uit de *British Thoracic Society Difficult Asthma (BTS) Registry* werden patiënten met ernstig SGC-afhankelijke astma (n=442) en patiënten met ernstige niet-SGC-afhankelijke astma (n=328) geïncludeerd.

Resultaten

De bijwerkingen gerelateerd aan SGC-gebruik zijn samengevat in onderstaande tabel.

Bijwerkingen

Risico op enige SGC-gerelateerde bijwerking

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) rapporteerden een algemeen risico op enig SGC-gerelateerde bijwerking. Ze zagen meer SGC-gerelateerde bijwerkingen bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): lage dosering SGC OR 2,03 (95%BI 1,00 tot 4,14), middelhoge dosering 2,85 (1,85 tot 4,39), hoge dosering 3,64 (2,43 tot 5,46) ten opzichte van de niet-gebruikers.
- Dalal (2016): lage dosering OR 2,50 (95%BI 1,22 tot 5,10), middelhoge dosering 2,95 (2,60 tot 3,35), hoge dosering 3,32 (2,90 tot 3,80) ten opzichte van niet-gebruikers).

Gastro-intestinale complicaties

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) vonden significant meer gastro-intestinale complicaties bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): lage dosering SGC OR 1,50 (95%BI 1,28 tot 1,76), middelhoge dosering 2,31 (2,08 tot 2,56), hoge dosering: 2,55 (2,28 tot 2,84).
- Dalal (2016): middelhoge dosering OR 2,02 (95%BI 1,89 tot 2,15), hoge dosering 1,96 (1,84 tot 2,10) ten opzichte van niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 1,18 (0,98 tot 1,41).

Sweeney (2016) vond dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op dyspeptische aandoeningen dan patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (OR 2,00 (95%BI 1,49 tot 2,68)), dan patiënten met mild-tot-matig astma (3,99 (3,37 tot 4,72)) en dan patiënten zonder astma (4,88 (4,11 tot 5,79)).

Walsh (2001) zag dat patiënten met longziekten en SGC-gebruik vergeleken met de gezonde controlegroep een groter risico hadden op het gebruik van H2 antagonisten (OR 3,5 (95%BI 2,4 tot 5,1)).

Infecties

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) vonden significant meer infecties bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): lage dosering SGC OR 1,56 (95%BI 1,34 tot 1,81), middelhoge dosering 2,53 (2,27 tot 2,82), hoge dosering 2,94 (2,61 tot 3,33) ten opzichte van de niet-gebruikers.
- Dalal (2016): lage dosering OR 1,70 (95%BI 1,34 tot 2,16), middelhoge dosering 2,25 (2,11 tot 2,40), hoge dosering 2,43 (2,17 tot 2,71) ten opzichte van niet-gebruikers).

Kawano (2002) vond een significant negatief verband tussen de dagelijkse dosis van SGC van meer dan 12,5 mg en het serum IgG-niveau (maar niet voor serum IgM en IgA) in de BDP-PSL-groep ($p < 0,01$) ten opzichte van patiënten die geen SGC gebruikten. Er was geen verband met de duur van SGC-gebruik in ernstige astmapatiënten.

Bot- en spiergerelateerde complicaties

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) vonden significant meer bot- en spiergerelateerde complicaties bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): middelhoge dosering OR 1,72 (95%BI 1,55 tot 1,92), hoge dosering 1,89 (1,68 tot 2,12) ten opzichte van de niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 1,09 (0,94 tot 1,26).
- Dalal (2016): lage dosering OR 1,36 (95%BI 1,16 tot 1,59), middelhoge dosering 2,28 (2,16 tot 2,40), hoge dosering 2,42 (2,29 tot 2,55) ten opzichte van niet-gebruikers.

Sweeney (2016) vond dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op osteopenie en osteoporose dan patiënten met mild-tot-matig astma (respectievelijk OR 5,26 (95%BI 3,75 tot 7,37) en 5,23 (3,97 tot 6,89)), dan patiënten zonder astma (6,68 (4,28 tot 10,43) en 6,53 (4,63 tot 9,21)), maar vergelijkbaar met patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (1,22 (0,78 tot 1,90) en 1,26 (0,71 tot 2,24)). Hij vond wel een groter risico op botbreuken in patiënten met ernstig astma en SGC gebruik ten opzichte van patiënten met ernstig astma zonder SGC gebruik ($p=0,007$), patiënten met mild-tot-matig astma (OR 1,54 (95%BI 1,06 tot 2,22)) en patiënten zonder astma (1,65 (1,14 tot 2,39)).

De studie van Walsh (2001) laat zien dat de cumulatieve incidentie van fracturen sinds de tijd van diagnose 23% was in patiënten met longziekten en SGC-gebruik en 15% in de gezonde controlegroep (OR 1,8 (95%BI 1,3 tot 2,6)). Patiënten hadden meer kans op een fractuur van de wervels (OR 10 (95%BI 2,9 tot 34), heup (6 (1,2 tot 30)) en ribben of borstbeen (3,2 (1,6 tot 6,6)) dan de controlegroep, maar niet op fracturen van de onderste ledematen, clavicula/scapula en pols. Patiënten met longziekten en SGC-gebruik hadden meer risico op rugpijn (OR 1,3 (95%BI 1 tot 1,7)), spierzwakte (6,7 (4,8 tot 9,3)) en lengteverlies van $> 2,5$ cm (1,7 (1,3 tot 2,2)).

Cardiovasculaire complicaties

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) vonden significant meer cardiovasculaire complicaties bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): middelhoge dosering OR 2,23 (95%BI 1,93 tot 2,59), hoge dosering 2,06 (1,76 tot 2,41) ten opzichte van de niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 1,14 (0,87 tot 1,48).
- Dalal (2016): middelhoge dosering OR 1,77 (95%BI 1,62 tot 1,93), hoge dosering 1,73 (1,57 tot 1,90) ten opzichte van niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 1,21 (0,90 tot 1,62).

Sweeney (2016) vond dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op cardiovasculaire complicaties dan patiënten met mild-tot-matig astma (OR 1,36 (95%BI 1,02 tot 1,81)) en patiënten zonder astma (1,57 (1,14 tot 2,15)), maar vergelijkbaar met patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (0,78 (0,44 tot 1,37)). Tevens vond hij een groter risico op hypertensie in patiënten met ernstig astma en SGC gebruik ten opzichte van patiënten met ernstig astma zonder SGC gebruik (OR 1,61 (95%BI 1,11 tot 2,36)), en patiënten met mild-tot-matig astma (1,35 (1,12 tot 1,61)) en patiënten zonder astma (1,76 (1,44 tot 2,14)). De studie van Walsh (2001) ziet geen verschil in risico op hypertensie tussen patiënten met longziekten en SGC-gebruik en de gezonde controlegroep (OR 0,7 (95%BI 0,5 tot 1,0)).

Hematologische en oncologische complicaties

Lefebvre (2017) vond significant meer hematologische en oncologische complicaties in de SGC-groep dan in de niet SGC-groep (lage dosering SGC OR 1,58 (95%BI 1,24 tot 2,01), middelhoge dosering 1,96 (1,59 tot 2,41), hoge dosering 1,69 (1,35 tot 2,12) ten opzichte van de niet-gebruikers).

Metabole complicaties

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) vonden significant meer metabole complicaties (DM, obesitas en verhoogd lipiden) bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): middelhoge dosering OR 1,56 (95%BI 1,38 tot 1,76), hoge dosering 1,55 (1,37 tot 1,75) ten opzichte van de niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 1,17 (0,98 tot 1,40).
- Dalal (2016): middelhoge dosering OR 1,32 (95%BI 1,23 tot 1,41), hoge dosering 1,35 (1,25 tot 1,45) ten opzichte van niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 0,87 (0,72 tot 1,07)).

Ook Sweeney (2016) vond dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op hypercholesterolemie dan patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (OR 2,61 (95%BI 1,60 tot 4,23)), patiënten met mild-tot-matig astma (1,15 (0,92 tot 1,44)) en patiënten zonder astma (1,61 (1,25 tot 2,08)). Tevens vond hij een groter risico op obesitas (BMI >30kg/m²) in patiënten met ernstig astma en SGC gebruik ten opzichte van patiënten met ernstig astma zonder SGC gebruik (OR 1,43 (95%BI 1,07 tot 1,91)), en patiënten met mild-tot-matig astma (1,36 (1,16 tot 1,59)) en patiënten zonder astma (2,04 (1,74 tot 2,39)).

Patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik hebben een groter risico op het ontwikkelen van type II diabetes dan patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (OR 3,55 (95%BI 1,98 tot 6,35)), patiënten met mild-tot-matig astma (1,46 (1,11 tot 1,91)) en patiënten zonder astma (1,76 (1,30 tot 2,38)). In de vergelijking tussen

patiënten met ernstig astma met en zonder SGC-gebruik hadden patiënten met SGC-gebruik significant meer Cushingoïde symptomen ($p < 0,001$) en bijnierinsufficiëntie ($p = 0,010$).

De studie van Walsh (2001) ziet geen verschil in het risico op diabetes tussen patiënten met longziekten en SGC-gebruik en de gezonde controlegroep (OR 1,4 (95%BI 0,8 tot 2,5)).

Oculaire complicaties

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) vonden significant meer oculaire complicaties bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): lage dosering OR 1,33 (95%BI 1,14 tot 1,54), middelhoge dosering 1,63 (1,43 tot 1,87), hoge dosering 2,02 (1,78 tot 2,29) ten opzichte van de niet-gebruikers.
- Dalal (2016): middelhoge dosering OR 1,09 (95%BI 1,02 tot 1,17), hoge dosering 1,19 (1,11 tot 1,28) ten opzichte van niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 0,95 (0,84 tot 1,08).

Sweeney (2016) vond geen verschil tussen patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik in het hebben van glaucoom en patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (OR 0,97 (95%BI 0,33 tot 2,83)), patiënten met mild-tot-matig astma (1,12 (0,75 tot 1,68)) en patiënten zonder astma (1,41 (0,89 tot 2,25)). Wel vond hij een groter risico op cataract in patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik ten opzichte van patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik ($p = 0,002$), patiënten met mild-tot-matig astma (OR 1,89 (95%BI 1,39 tot 2,56)) en patiënten zonder astma (2,42 (1,70 tot 3,43)). Ook Walsh (2001) vond een groter risico op cataract in patiënten met longziekten en SGC-gebruik vergeleken met de gezonde controlegroep (OR 2,6 (95%BI 1,8 tot 3,9)).

Psychiatrische complicaties

Lefebvre (2017) en Dalal (2016) vonden significant meer psychiatrische complicaties bij de SGC-gebruikers dan bij de niet-gebruikers.

- Lefebvre (2017): lage dosering OR 1,40 (95%BI 1,16 tot 1,70), middelhoge dosering 1,62 (1,42 tot 1,84), hoge dosering 1,46 (1,28 tot 1,66) ten opzichte van de niet-gebruikers.
- Dalal (2016): middelhoge dosering OR 1,73 (95%BI 1,62 tot 1,86), hoge dosering 1,74 (1,62 tot 1,86) ten opzichte van niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 1,16 (0,95 tot 1,41).

Sweeney (2016) vond dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op depressie dan patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (OR 2,36 (95%BI 1,62 tot 3,44)), dan patiënten met mild-tot-matig astma (1,43 (1,22 tot 1,69)) en patiënten zonder astma (1,67 (1,42 tot 1,97)).

Huidaandoeningen

Dalal (2016) vond significant meer huidaandoeningen in de SGC-groep dan in de niet SGC-groep (lage dosering SGC OR 1,37 (95%BI 1,18 tot 1,59), middelhoge dosering 1,42 (1,28 tot 1,57), hoge dosering 1,66 (1,51 tot 1,83) ten opzichte van de niet-gebruikers). Ook Sweeney (2016) vond significant meer huidaandoeningen in patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik dan in de groep zonder SGC-gebruik.

Orofarynx complicaties

Walsh (2001) vond dat patiënten met longziekten en SGC-gebruik vergeleken met de gezonde controlegroep een groter risico hadden op orale candidiasis (OR 15,5 (95%BI 8,7 tot 27,6)) en het uitvallen van tanden (1,8 (1,4 tot 2,4)).

Overig

Sweeney (2016) vond dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op slaapstoornissen dan patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik ($p=0,003$), patiënten met mild-tot-matig astma (OR 1,70 (95%BI 1,13 tot 2,53)) en patiënten zonder astma (2,21 (1,46 tot 3,35)). Tevens vond hij dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op obstructief slaap apneu dan patiënten met ernstig astma zonder SGC-gebruik (OR 3,14 (95%BI 1,68 tot 5,89)).

Sweeney (2016) vond ook dat patiënten met ernstig astma en SGC-gebruik een groter risico hadden op chronische nierschade dan patiënten met mild-tot-matig astma (OR 1,80 (95%BI 1,39 tot 2,32)) en patiënten zonder astma (2,41 (1,81 tot 3,21)).

Tabel 1 Bijwerkingen van systemisch corticosteroiden (SGC) (odds ratio (OR) en 95% betrouwbaarheidsinterval)*

Studies ^a	Lefebvre, 2017	Dalal, 2016	Sweeney, 2016 (data van ernstig astma met SCG versus zonder SCG)	Walsch, 2011
Bijwerkingen**				
Risico op een SGC-gerelateerde bijwerking				
Lage dosis*	2,03 (1,00 tot 4,14)	2,50 (1,2 tot-5,10)		
Middelhoge dosis	2,85 (1,85 tot 4,39)	2,95 (2,60 tot 3,35)		
Hoge dosis	3,64 (2,43 tot 5,46)	3,32 (2,90 tot 3,80)		
Specifieke bijwerkingen				
Gastro-intestinale complicaties				
Lage dosis	1,50 (1,28 tot 1,76)	1,18 (0,98 tot 1,41)		
Middelhoge dosis	2,31 (2,08 tot 2,56)	2,02 (1,89 tot 2,15)		
Hoge dosis	2,55 (2,28 tot 2,84)	1,96 (1,84 tot 2,10)	2,00 (1,49 tot 2,68)	gebruik van H2 antagonisten: 3,5 (2,4 tot 5,1)
Infecties				
Lage dosis	1,56 (1,34 tot 1,81)	1,70 (1,34 tot 2,16)		
Middelhoge dosis	2,53 (2,27 tot 2,82)	2,25 (2,11 tot 2,40)		
Hoge dosis	2,94 (2,61 tot 3,33)	2,43 (2,17 tot 2,71)		
Bot- en spiergerelateerde complicaties				
Lage dosis	1,09 (0,94 tot 1,26)	1,36 (1,16 tot 1,59),		

Middelhoge dosis	1,72 (1,55 tot 1,92)	2,28 (2,16 tot 2,40)		
Hoge dosis	1,89 (1,68 tot 2,12)	2,42 (2,29 tot 2,55)	Osteopenia: 1,22 (0,78 tot 1,90) Osteoporose: 1,26 (0,71 tot 2,24) Fracturen: p=0.007	Fracturen: 1,8 (1,3 tot 2,6)
Cardiovasculaire complicaties				
Lage dosis	1,14 (0,87 tot 1,48)	1,21 (0,90 tot 1,62)		
Middelhoge dosis	2,23 (1,93 tot 2,59)	1,77 (1,62 tot 1,93)		
Hoge dosis	2,06 (1,76 tot 2,41)	1,73 (1,57 tot 1,90)	0,78 (0,44 tot 1,37)	
Hematologische en oncologische complicaties				
Lage dosis	1,58 (1,24 tot 2,01)			
Middelhoge dosis	1,96 (1,59 tot 2,41)			
Hoge dosis	1,69 (1,35 tot 2,12)			
Metabolische complicaties				
Lage dosis	1,17 (0,98 tot 1,40)	0,87 (0,72 tot 1,07)		1,4 (0,8 tot 2,5)
Middelhoge dosis	1,56 (1,38 tot 1,76)	1,32 (1,23 tot 1,41)		
Hoge dosis	1,55 (1,37 tot 1,75)	1,35 (1,25 tot 1,45)	Obesitas: 1,43 (1,07 tot 1,91) Diabetes type II: 3,55 (1,98 tot 6,35).	
Oculaire complicaties				
Lage dosis	1,33 (1,14 tot 1,54)	0,95 (0,84 tot 1,08)		
Middelhoge dosis	1,63 (1,43 tot 1,87)	1,09 (1,02 tot 1,17)		
Hoge dosis	2,02 (1,78 tot 2,29)	1,19 (1,11 tot 1,28)	Glaucoom: 0,97 (0,33 tot 2,83) Cataract: p=0,002	
Psychiatrische complicaties				
Lage dosis	1,40 (1,16 tot 1,70),	1,16 (0,95 tot 1,41)		
Middelhoge dosis	1,62 (1,42 tot 1,84),	1,73 (1,62 tot 1,86)		
Hoge dosis	1,46 (1,28 tot 1,66)	1,74 (1,62 tot 1,86)	2,36 (1,62 tot 3,44)	
Huidaandoeningen				
Lage dosis		1,37 (1,18 tot 1,59)		
Middelhoge dosis		1,42 (1,28 tot 1,57)		
Hoge dosis		1,66 (1,51 tot 1,83)	Significant meer huid-aandoeningen	

Overig				
Lage dosis				
Middelhoge dosis				
Hoge dosis			Slaapapneu: 3,14 (1,68 tot 5,89)	orale candidiasis: 15,5 (8,7 tot 27,6) uitvallen van tanden: 1,8 (1,4 tot 2,4)

* De review van Kawano (2002) rapporteerde geen data die opgenomen konden worden in de tabel

** lage dosis ≤ 5 mg/d; middelhoge dosis 6 tot 10 mg/d; hoge dosis ≥ 11 mg

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van observationele studies start op laag. De uitkomstmaat voor bijwerkingen is met één niveau verhoogd naar redelijk vanwege de dosis-respons relatie.

Gezondheidszorggebruik gerelateerd aan langdurige corticosteroïdgebruik

Twee studies vonden significant meer gezondheidsgebruik bij astmapatiënten die wel SGC gebruiken versus die dit niet gebruiken. Dit gezondheidsgebruik was het gevolg van complicaties van GSC-gebruik en niet ten gevolge van astma zelf.

Spoedeisende hulp bezoek

Lefebvre (2017) zag alleen een verschil in de middelhoge dosering (Incidence rate ratio's (IRR) 1,25 (95%BI 1,07 tot 1,47)) en de hoge dosering (IRR 1,72 (1,39 tot 2,13)) ten opzichte van de niet-gebruikers, maar niet in de lage dosering 0,97 (0,84 tot 1,12). Dalal (2016) zag in alle groepen verschil (lage dosering IRR 1,57 (95%BI 1,39 tot 1,78), middelhoge dosering 1,78 (1,65 tot 1,92), hoge dosering 2,17 (2,00 tot 2,35)) ten opzichte van niet-gebruikers.

Poliklinisch bezoek (outpatient visit)

Lefebvre (2017) zag alleen een verschil in de hoge dosering (IRR 1,15 (95%BI 1,01 tot 1,31)) ten opzichte van de niet-gebruikers in het aantal bezoeken aan de polikliniek, maar niet in de lage dosering 1,05 (0,91 tot 1,21) en middelhoge dosering 1,00 (0,88 tot 1,14).

Dalal (2016) vond significant meer polikliniekbezoek bij alle doseringen: lage dosering IRR 1,26 (95%BI 1,19 tot 1,34), middelhoge dosering 1,33 (1,28 tot 1,38), hoge dosering 1,53 (1,48 tot 1,59) ten opzichte van niet-gebruikers).

Ziekenhuisopnames (inpatient visit)

Zowel Lefebvre (2017) als Dalal (2016) zagen significant vaker ziekenhuisopnames bij SGC-gebruikers ten opzichte van niet-gebruikers:

- Lefebvre (2017): lage dosering IRR 1,57 (95%BI 1,41 tot 1,73), middelhoge dosering 1,92 (1,75 tot 2,11), hoge dosering 2,45 (2,22 tot 2,70) ten opzichte van de niet-gebruikers.
- Dalal (2016): lage dosering IRR 1,86 (95%BI 1,70 tot 2,04), middelhoge dosering 2,40 (2,26 tot 2,56),

hoge dosering 3,37 (3,18 tot 3,59) ten opzichte van niet-gebruikers.

Apotheekuitgiften

Zowel Lefebvre (2017) als Dalal (2016) zagen significant meer apotheekuitgiften bij SGC-gebruikers ten opzichte van niet-gebruikers:

- Lefebvre, 2017: lage dosering IRR 1,79 (95%BI 1,68 tot 1,91), middelhoge dosering 2,03 (1,92 tot 2,14), hoge dosering 2,22 (2,11 tot 2,35) ten opzichte van de niet-gebruikers.
- Dalal, 2016: lage dosering IRR 1,57 (95%BI 1,50 tot 1,65), middelhoge dosering 1,77 (1,72 tot 1,82), hoge dosering 1,93 (1,88 tot 1,98) ten opzichte van niet-gebruikers).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van observationele studies begint laag. De uitkomstmaat gezondheidszorg gebruik is met één niveau verhoogd naar redelijk vanwege de dosis-respons relatie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: wat zijn bijwerkingen van systemische corticosteroiden?

PICO

P: patiënten met ernstig astma die optimaal behandeld worden;

I: systemische corticosteroiden;

C: placebo, usual care;

O: bijwerkingen systemische corticosteroiden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 22 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar de plaats van systemische corticosteroiden als aanvullende behandeling bij ernstig astma. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 697 treffers op, waarvan 108 systematische reviews en 468 RCT's. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: duur van behandeling met systemische corticosteroiden (≥ 6 maanden), diagnose en leeftijd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 31 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vijf studies definitief geselecteerd.

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Dalal AA, Duh MS, Gozalo L, Robitaille MN, Albers F, Yancey S, Ortega H, Forshag M, Lin X, Lefebvre P. Dose-Response Relationship Between Long-Term Systemic Corticosteroid Use and Related Complications in Patients with Severe Asthma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 Jul;22(7):833-47. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.7.833.
- 2 - Kawano T, Matsuse H, Obase Y, Kondo Y, Machida I, Tomari S, Mitsuta K, Fukushima C, Shimoda T, Kohno S. Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Jul;128(3):240-3.
- 3 - Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, Albers F, Yancey S, Ortega H, Forshag M, Lin X, Dalal AA. Burden of systemic glucocorticoid-related complications in severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jan;33(1):57-65.
- 4 - Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018 Dec;73(12):1110-1119.
- 5 - Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, Chaudhuri R, Price D, Brightling CE, Heaney LG; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016 Apr;71(4):339-46. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207630. Epub 2016 Jan 27. PubMed PMID: 26819354
- 6 - Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001 Apr;56(4):279-84.

Theofylline bij de behandeling van ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van theofylline als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

Aanbeveling

Theofylline wordt niet aangeraden als standaard aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma tenzij de effectiviteit in de individuele patient (al) is gebleken.

Overwegingen

Theofylline is een goedkoop middel dat al meer dan 80 jaar wordt gebruikt. Het heeft een relatief smalle therapeutische breedte en daarom is monitoring met behulp van spiegels een vereiste bij het instellen van deze medicatie. Bijwerkingen die kunnen optreden zijn ritmestoornissen en gastro-intestinale verschijnselen. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. Bij lagere doseringen is het bijwerkingenprofiel relatief gunstig.

Hoewel voor een bronchusverwijdend effect vaak een hogere dosering nodig is, zijn er bij pre-klinisch onderzoek aanwijzingen gevonden dat al bij lagere doseringen mogelijk een anti-inflammatoir en steroïdsparend effect wordt verkregen⁵. Vooralsnog ontbreekt het aan klinische studies die dit effect bevestigen.

Indicatiestelling

In individuele gevallen kan een proefbehandeling van 4 weken worden gestart. Indien geen verbetering van minimaal een half punt op ACQ wordt gezien, wordt de therapie gestaakt.

Conclusies

Niet van toepassing	Er is geen onderzoek naar het add-on of steroïdsparend effect van theofylline bij patiënten met ernstig astma, die behandeld worden met hoge dosering inhalatiesteroiden en LABA's.
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Geïnccludeerde studies

Een Cochrane systematische review van Tee et al (2007) vergeleek LABA met theofylline voor de onderhoudstherapie van astma¹. De review omvatte 13 studies met in totaal 1344 deelnemers. De studies waren van redelijk goede kwaliteit. Alle studies waren gerandomiseerd en dubbelblind van opzet. De studiedesigns bestonden deels uit een cross-over opzet (zeven studies) en deels uit een parallel design (zes studies). Hiertussen werd geen verschil gevonden wat betreft uitkomst. De studiepopulatie bestond voornamelijk uit volwassenen en geen van de patiënten was jonger dan 12 jaar. In de meeste studies ging het echter om een matig ernstig astma en gemiddeld gebruikte slechts 60% van de patiënten inhalatiecorticosteroiden (ICS). De gemiddelde FEV1 was wel laag: 70% van de voorspelde waarde. De studieduur varieerde van twee weken tot één jaar. Theofylline werd toegediend als slow release (SR) preparaat en de dosis werd aangepast op geleide van de spiegel. Tien studies gebruikte salmeterol, twee studies formoterol en één studie bitolterol as LABA.

De in de review opgenomen studies evalueerden echter geen kritische eindpunten, zoals door de werkgroep omschreven in hoofdstuk 1.5.2, behalve verbetering van de FEV1. Er was geen significant verschil wat betreft FEV1 % voorspeld (6.5%; 95% CI -0.84 tot 13.83) tussen salmeterol en theofylline. Ook formoterol was even effectief als theofylline. Andere, minder relevante eindpunten waren aantal symptoomvrije dagen, gebruik van rescue medicatie en de aanwezigheid van bijwerkingen. Hierbij werden er wel significante verschillen gevonden ten gunste van de LABA's.

Acht van de 13 studies kenden een hoog aantal uitvallers (in totaal 200,) wat beschouwd kan worden als een ernstige studiebeperking.

Naast de systematische review waren er nog drie RCT's, die theofylline SR wel of niet gecombineerd met ICS vergeleken met een andere gangbare astmabehandeling²⁻⁴. In de studie van Adachi et al. werd de werking van salmeterol+fluticason propionaat combinatie vergeleken met theofylline SR plus fluticasone propionaat (FP) bij volwassen Japanse patiënten met persisterend astma². De opzet van de studie was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel dummy, parallelgroep studie. Na 8 weken was salmeterol+fluticason (2 daags 250/50 mcg) effectiever dan theofylline SR (2 daags 200 mg) + fluticason (2 daags 250 mcg) wat betreft FEV1 ($p < 0.05$). De symptoomscore was echter niet significant verschillend tussen beide behandelarmen. Een tweede studie vergeleek beclomethason dipropionaat 2 dd 250 mcg + theofylline SR 2 dd 200 mg met beclomethason 2 dd 500 mcg³. Dit betrof een gerandomiseerde, open, parallel gecontroleerde trial met 41 patiënten met matig tot ernstig astma. De studieduur was zes weken. Beide behandelarmen lieten een significante verbetering zien qua FEV1 ($p < 0.05$) en symptoomscore ($p < 0.01$) ten opzichte van baseline. Er was echter geen significant verschil in FEV1 verbetering tussen beide behandelgroepen. De laatste studie van Yurdakul⁴ betrof 64 patiënten met een matig astma behandeld met ICS, die werden gerandomiseerd tussen formoterol 2 dd 12 mcg (groep 1), zafirlukast 2 dd 20 mg (groep 2) of theofylline SR 1 dd 400 mcg (groep 3). In alle drie de groepen werden significante verbeteringen gezien qua FEV1 en astma symptoom score na drie maanden behandeling. Er was geen verschil tussen de groepen onderling. Het is echter de vraag of deze studies voldoende power hadden om een onderling verschil te meten. De studieduur was over het algemeen te kort om een uitspraak te kunnen doen over exacerbatiefrequentie. Wel ging gebruik van theofylline vaker gepaard met ernstige bijwerkingen, zoals hartritmestoornissen en gastro-intestinale klachten.

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de vraag of theofylline toegevoegde waarde heeft bij de behandeling van ernstig astma, werd een literatuursearch verricht in de databases Pubmed en Embase. Randomized controlled trials (RCT's) of systematic reviews (Engels of Nederlands) van 2000 tot heden kwamen in aanmerking voor nadere evaluatie. Er werden geen studies gevonden waarbij theofylline werd toegevoegd aan patiënten die behandeld werden met de combinatie ICS+LABA. Daarom zijn studies in overweging genomen met patiënten met lichtere vormen van astma.

Er werden zeven systematische reviews gevonden waarvan één van voldoende kwaliteit was en betrekking had op de uitgangsvraag. Van de 22 RCT's voldeden er slechts drie aan de criteria ten aanzien van uitkomstparameters, zoals vermeld in de uitgangsvraag. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-05-2014

Laatst geautoriseerd : 14-05-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Tee AK, Koh MS, Gibson PG, Lasserson TJ, Wilson AJ, Irving LB. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001281.
- 2 - Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, Nakashima M. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (fp) combination with fp+sustained release theophylline in moderate asthma patients. *Respir Med* 2008;102:1055-1064.
- 3 - Wang Y, Wang CZ, Lin KX, Qian GS, Zhuo WL, Li SP, Zhao ZQ, Liao XQ, Song YX. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma. *Respirology (Carlton, Vic)* 2005;10:189-195.
- 4 - Yurdakul AS, Calisir HC, Tunctan B, Ogretensoy M. Comparison of second controller medications in addition to inhaled corticosteroid in patients with moderate asthma. *Respir Med* 2002;96:322-329.

Tiotropium Bromide bij de behandeling van ernstig astma

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van tiotropium bromide als aanvullende behandeling bij ernstig astma?

Aanbeveling

Overweeg een proefbehandeling met tiotropiumbromide (inhalatie-oplossing "Respimat" 1 d 5 mcg) als aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma.

Overwegingen

Kortwerkende anticholinergica worden al lang gebruikt in de behandeling van acuut astma, vrijwel altijd toegevoegd aan behandeling met beta-mimetica (Rodrigo, 2005). Sommige studies suggereren dat bepaalde astma subgroepen beter reageren op anticholinergica, met name patiënten met nachtelijke symptomen, persisterende obstructie en niet-allergisch astma (Gross, 2006).

Bijwerkingen van tiotropium bestaan uit droge mond, hoest, hoofdpijn en productieve hoest. Verder worden gemeld: buikpijn, bemoeilijkte mictie bij mannen, reflux en orale candidiasis. Voor de behandeling van astma is enkel de inhalatievloeistof via de "Respimat" inhaler geregistreerd.

Er is geen duidelijke subgroep te definiëren die een grotere of juist geen respons laat zien van aanvullende behandeling met tiotropiumbromide (Kerstjens, 2016).

Indicatiestelling

Het valt te overwegen om bij patiënten met ernstig astma, exacerbaties en ten minste matige persisterende bronchusobstructie (FEV1 post-BD <80% van voorspeld), gedurende een proefperiode van maximaal een jaar tiotropiumbromide te geven. Indien geen verbetering van minimaal een half punt op ACQ of verbetering in FEV1 van meer dan 10% van voorspeld of reductie in exacerbaties > 30% wordt gezien, wordt geadviseerd de therapie te staken.

Conclusies

Hoog	<p>Tiotropiumbromide als aanvullende therapie geeft een kleine verbetering in FEV1 en een geringe, niet klinisch relevante vermindering van exacerbatiefrequentie, zonder verbetering van astmacontrole of kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig astma.</p> <p><i>Bronnen: (Kerstjens 2011, 2012)</i></p>
-------------	---

Samenvatting literatuur

Geïnccludeerde studies

Er werden 3 RCT's gevonden die het effect van tiotropium onderzochten bij patiënten met matig tot ernstig astma (Kerstjens, 2011; Kerstjens, 2012a+b). De eerste trial (Kerstjens, 2011) bij een kleine groep patiënten liet na 8 weken behandeling een significante verbetering zien van de piek FEV1 van 139 ml bij gebruik van de normale dosis van 5 µg en 170 ml bij de dubbele dosis (10 µg) met de respimat inhaler vergeleken met placebo. Er werd geen significant verschil tussen de beide doses gezien.

Ook de FEV1 aan het eind van het dosis interval (trough FEV1, end of dosing interval) en de pre-dose peakflow waren hoger na beide tiotropium doses vergeleken met placebo (86 ml bij 5 µg en 113 ml bij 10µg, geen verschil tussen beide doses). Kwaliteit van leven gemeten met de mini-AQLQ verbeterde niet significant. Er was ook geen significante verbetering in symptoomscore, gemeten met een elektronisch dagboek, of gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders.

In een tweede publicatie (Kerstjens, 2012) werden de resultaten van twee nagenoeg identieke RCT's gepresenteerd bij in totaal 912 patiënten met matig-ernstig astma die ondanks behandeling met ICS+LABA een verlaagde postbronchodilatatoire FEV1 hadden en ten minste één exacerbatie in het voorafgaande jaar. Uit deze studies bleek dat 1 x 5 µg tiotropium respimat in vergelijking met placebo niet alleen een verbetering van de FEV1 vertoonde van respectievelijk 86 ± 34 ml in trial 1 ($P=0.01$) en 154 ± 32 ml in trial 2, maar bovendien in gepoolde data van beide trials de tijd tot de eerstvolgende exacerbatie significant verlengde met 56 dagen, en de frequentie van ernstige exacerbaties verlaagde met 21%. Opnieuw werden geen klinisch relevante verschillen gevonden in verbetering in ACQ en AQLQ tussen de groepen.

De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel.

Bij de update van de richtlijn in 2019 werd een Cochrane review (2016) gevonden over ICS/LABA/LAMA versus ICS/LABA bij persisterend astma, die naast de genoemde studies van Kerstjens nog een studie includeerde (Ohta, 2015). De resultaten van deze review wijken niet af van bovenstaande bevindingen en hebben niet tot andere conclusies noch aanbevelingen geleid.

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de vraag of langwerkende anticholinergica (LAMA) toegevoegde waarde hebben bij de behandeling van ernstig astma, werd een literatuursearch verricht in de databases Pubmed en Embase. Randomized controlled trials (RCT's) of systematic reviews (Engels of Nederlands) van 2000 tot heden kwamen in aanmerking voor nadere evaluatie.

Er zijn tot op heden 3 RCT's bij patiënten met matig tot ernstig astma uitgevoerd (Kerstjens 2011, Kerstjens 2012). Eén RCT werd verricht bij astmapatiënten die onvoldoende astmacontrole vertoonden ondanks behandeling met ICS, echter zonder LABA (Peters, 2010). Deze studie is niet in de evaluatie meegenomen. Alle andere studies met tiotropium werden verricht bij patiënten met COPD.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-05-2014

Laatst geautoriseerd : 14-05-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol.* 2006 Mar 8;533(1-3):36-9. Epub 2006 Feb 20. Review.
- 2 - Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011 Aug;128(2):308-14.
- 3 - Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vadewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine.* 2012 Sept 2. (Epub ahead of print)
- 4 - Kerstjens HAM, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, Dahl R, Paggiaro P, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respiratory Medicine.* 117, p. 198-206 9 p.
- 5 - Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, Sakamoto W, Adachi M. Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat® Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PLoS One.* 2015 Apr 20;10(4): e0124109
- 6 - Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine.* 2010 Oct 28;363(18):1715-26.
- 7 - Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005 Sep;60(9):740-6. Epub 2005 Jul 29. Review. Erratum in: *Thorax.* 2010 ;65(12):1118. *Thorax.* 2008 Nov;63(11):1029. *Thorax.* 2006 May;61(5):458. *Thorax.* 2006 Mar;61(3):274.
- 8 - Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011 Jun 14;342:d3215.
- 9 - Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax.* 2012; July 4, e-pub ahead of print

Optimaliseren en monitoren van (ernstig) astmazorg

Uitgangsvraag

Hoe ziet de optimalisatie en monitoring van ernstig astmazorg eruit?

Aanbeveling

Monitor patiënten met niet gecontroleerd astma of ernstig astma regelmatig, vanwege hun hoge risico op frequente astma-aanvallen, achteruitgang van de longfunctie en bijwerkingen van de medicatie. Gebruik hiervoor bij voorkeur objectieve parameters.

Stel in overleg met de patient een individueel astma-actieplan op.

Voer periodiek, ten minste jaarlijks, een medicatiereview uit, waarin hoge dosis orale corticosteroïden (OCS) en hoge doseringen SABA worden bekeken. Voor afspraken over het uitvoeren van medicatiereviews verwijzen we naar de kernaanbevelingen van de KNMP-richtlijn astma uit 2018.

Overwegingen

Monitoring van patiënten met (ernstig) astma

Monitoring van patiënten met (ernstig) astma is van belang voor het zo optimaal mogelijk functioneren van de patiënt in zijn dagelijks leven. Voor patiënten met ernstig astma is het streven om een grotere mate van controle over de ziekte te verkrijgen (Eassey, 2018). Dit kan worden bereikt door samen, hulpverlener en patiënt, de volgende items na te gaan en waar mogelijk actief te beïnvloeden:

- het optimaliseren van astmacontrole;
- het optimaliseren van de behandeling van co-morbiditeiten;
- het optimaliseren van fysiek en psychosociaal functioneren met name het weer oppakken na een astma-aanval;
- het voorkómen van astma-aanvallen ;
- het voorkómen van achteruitgang van longfunctie;
- het voorkómen, opsporen en behandelen van bijwerkingen van de medicatie.

Het monitoren geeft ook inzicht in het beloop van het (ernstig) astma voor de patiënt en zorgverlener. Mogelijk kan het patronen blootleggen die samenhangen met exogene prikkels die de astmaklachten verergeren of leiden tot een astma-aanval. De optimale vorm van monitoring zal per patiënt en in de tijd verschillen. Er kan gedacht worden aan fysieke controles op de polikliniek door de longarts, longverpleegkundige, verpleegkundig specialist of physician assistant. Echter nieuwe ontwikkelingen, genoemd als e-Health, kunnen zeker ook behulpzaam zijn (Hashimoto, 2011). Hierbij is het aan te raden om in goed overleg met de patiënt en de zorgverlener de optimale ondersteuning te kiezen en dit te evalueren.

Bij veel chronische ziekten is het uitgangspunt om een vooraf gedefinieerde streefwaarde te bereiken van een

marker, die goed correleert met ziektecontrole (bijvoorbeeld Hb1Ac bij diabetes mellitus). Bij (ernstig) astma is er echter geen eenvoudige methode voorhanden, die door zowel arts als patiënt kan worden gebruikt om ziektecontrole te meten.

In de huidige richtlijnen, ATS/ERS taskforce en GINA 2019, wordt er van goede astmacontrole gesproken indien: $ACQ < 1,5$ of $ACT > 19$, astma-aanvallen < 2 /jaar, geen opname in het ziekenhuis ten gevolge van een astma-aanval en $FEV_1 > 80\%$ van voorspeld.

Parameters om patiënten met (ernstig) astma te monitoren.

Astmacontrole

Voor het bepalen van de mate waarin het astma onder controle is, wordt gebruikt gemaakt van:

- anamnese en vragenlijsten ACQ en ACT;
- medicatiegebruik en behoefte aan rescue medicatie;
- astma-aanvallen /jaar en de bijbehorende prednison- en/of antibioticakuren;
- bezoeken Eerste Hulp en/of ziekenhuisopnames/jaar.

Met vragenlijsten, zoals de astma controle test (ACT) (Schatz, 2007) of de astmacontrole questionnaire (ACQ) (Juniper, 1999) kan astmacontrole gekwantificeerd worden. De ACT en ACQ zijn gevalideerde vragenlijsten, die betrouwbaar zijn en veranderingen in astmacontrole op groepsniveau over de tijd goed weergeven.

- De ACQ bestaat uit zeven items en de punten per item worden opgeteld en gedeeld door 7. Bij een score $< 0,75$ is er sprake van een goede astmacontrole, bij $0,75$ tot $1,5$ van matige controle, bij $\geq 1,5$ van slechte astmacontrole. Een verandering in de ACQ van $\geq 0,5$ is klinisch relevant. In de praktijk wordt meestal de ACQ6 gebruikt, waarbij de FEV_1 dan niet meegenomen wordt.
- De ACT is korter, vereist minder rekenwerk en bevat een vraag over de door de patiënt ervaren controle. Bij de ACT komen vijf items aan de orde en kunnen maximaal 25 punten worden gehaald. Bij > 19 punten is het astma goed onder controle. Onder de 16 punten is het astma slecht gecontroleerd. Een verandering in de ACT van ≥ 3 is klinisch relevant.

Longfunctie

Doel van de behandeling is onder meer het behoud van normale longfunctie ($> 80\%$ voorspellende waarde van de FEV_1). Longfunctieparameters geven inzicht in ernst, variabiliteit en reversibiliteit van de luchtwegobstructie en verloop van de obstructie in de tijd. Bij (ernstig) astma is het van belang regelmatig spirometrie te doen om de mate van reactie op voorgeschreven medicatie te beoordelen. Daarnaast kun je dan beoordelen of er behoud van normale longfunctie is. Hiervoor worden FEV_1 , FVC en FEV_1/FVC -ratio het meest gebruikt.

Metten van luchtweginflammatie (biomarkers)

Aangezien luchtweginflammatie een centrale rol speelt bij de pathogenese van astma, is de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar parameters die de mate van deze luchtwegontsteking meten. De luchtweginflammatie wordt nu ingedeeld in type 2 (T2) en niet bewezen T2-inflammatiepatroon. De parameters voor T2 luchtweginflammatie zijn:

- a. hoeveelheid eosinofiele leukocyten in het sputum;
 - b. eosinofiele leukocyten in het bloed;
 - c. uitgeademd stikstofmonoxide (FeNO);
 - d. IgE.
- Eosinofiele luchtweginflammatie wordt gedefinieerd als $> 2\%$ eosinofiele cellen in geïnduceerd sputum. Het bepalen van het aantal eosinofielen cellen in sputum (Green, 2002) is een arbeidsintensief en complex proces waarbij uitgebreide ervaring en laboratoriumondersteuning vereist zijn. Dit onderzoek vindt alleen plaats in kennis- en sommige behandelcentra. Het bepalen en monitoren van de hoeveelheid eosinofiele cellen in sputum is met name van belang als onduidelijk is waarom er geen controle van het (ernstig) astma wordt bereikt.
 - Het bepalen van eosinofiele ontstekingscellen in perifeer bloed is eenvoudiger en is redelijk goed geassocieerd met sputumeosinofiele cellen (AUC 0,83) (Westerhof, 2015) en daarom als een goed alternatief in te zetten om T2-inflammatie aan te tonen. Eosinofiele ontstekingscellen in het bloed $\geq 300/L$ onder maximale dosis inhalatiecorticosteroiden of $\geq 150/L$ onder orale corticosteroiden kan aangeven dat er sprake is van eosinofiele luchtweginflammatie.
 - FeNO in de uitademingslucht vertoont een redelijke correlatie met eosinofiele ontsteking in het bronchusslijmvlies (Dweik, 2011) en is in mild en matig allergisch astma responsief op inhalatiesteroiden, alsmede reproduceerbaar. Het bepalen van FeNO in de uitademingslucht heeft als voordeel dat het relatief eenvoudig kan worden gedaan zonder veel ongemak voor de patiënt. Het nadeel is echter dat de FeNO-waarde beïnvloed kan worden door allerlei intrinsieke en extrinsieke factoren, zoals leeftijd, aanwezigheid van een luchtweginfectie, atopie en roken. Tevens is er sprake van aanzienlijke variaties tussen individuen. Zo zijn er patiënten met een blijvend hoge FeNO waarde, die niet reageert op behandeling met inhalatiesteroiden. Dat maakt zorgvuldige interpretatie bij het gebruik van de FeNO-waarde en meewegen van deze mogelijk beïnvloedende factoren noodzakelijk. Bij lage FeNO-waarden (< 20 ppb) is een eosinofiele luchtweginflammatie onwaarschijnlijk. Een waarde hoger dan 50 ppb kan bij symptomatische patiënten aangeven dat er sprake is van eosinofiele luchtweginflammatie (Westerhof, 2015; Dweik, 2011). Bij moeilijk behandelbaar astma kan een verhoogd FeNO een hulpmiddel zijn om therapietrouw na te gaan¹⁰. Deze beide parameters, bloed eosinofiele cellen en FeNO, kunnen gebruikt worden om eosinofiele luchtweginflammatie aan te tonen bij niet stabiel astma.
 - IgE is geen predictor voor respons. Het wordt gebruikt voor ondersteuning van de diagnose IgE gemedieerde allergie bij astma, de indicatiestelling voor omalizumab en dupilumab, en voor de dosis bepaling van omalizumab.

Voor niet bewezen T2-luchtweginflammatie zijn tot op heden nog geen biomarkers die gebruikt kunnen worden in de klinische zorg.

Medicatiebegeleiding

Bij astmamedicatie is goede inhalatietechniek van zeer groot belang. Deze techniek is vaak ingewikkeld en leidt gemakkelijk tot fouten. Inhalatietechniek en omgaan met de device, waaronder goede reiniging en onderhoud van de apparatuur, hoort dan ook te worden nagegaan tijdens een polikliniek controle of bij de verstrekking apotheek. Het is van belang dat er altijd uitgegaan wordt van de instructie voor inhalatietechniek zoals weergegeven op de website www.inhalatorgebruik.nl. Goede afstemming tussen alle betrokken zorgverleners

op dit gebied is wenselijk (zie ook Zorgpad Inhalatiemedicatie, LAN, 2019).

Extra controle op inhalatietechniek en therapietrouw zou moeten plaatsvinden na iedere astma-aanval.

Bij alle medicatie die chronisch ingenomen moet worden moet er blijvende aandacht zijn voor therapietrouw en (bij)werkingen. Hoewel er bij ieder consult aandacht moet zijn voor eventuele bijwerkingen van de voorgeschreven medicatie moet in het bijzonder gelet worden op de bijwerkingen van hoge doses inhalatiecorticosteroiden en/of OCS (zie ook de module Systemische corticosteroiden). Bij een dagelijkse dosis van $\pm 7,5$ mg prednison/dag of ≥ 2 prednison stootkuren per jaar moet er actief gelet worden op corticosteroid geïndiceerde bijwerkingen, waarbij laagdrempelig hiervoor aanvullende onderzoek moet worden ingezet. Het verdient de aanbeveling om voor patiënten met ernstig astma periodiek, ten minste jaarlijks, een medicatiereview door de apotheker te laten doen, waarin hoge dosis orale corticosteroiden (OCS) en hoge doseringen SABA worden bekeken (zie ook de richtlijn Astma van de KNMP (2018)).

Daarnaast is het van belang dat de mogelijke bijwerkingen met de patiënt besproken worden, zodat bij het optreden van bijwerkingen de patiënt weet hoe er gehandeld dient te worden en er adequaat ingegrepen kan worden, indien noodzakelijk (aanpassing dosering, andere medicatie). De juiste informatie over bijwerkingen kan de patiënt ook helpen in de therapietrouw (patiënt weet dat het 'onvermijdelijk erbij hoort' of dat er actie ondernomen dient te worden).

Treatable traits

Om een patiënt met een luchtwegaandoening optimaal te behandelen is het noodzakelijk om de "traits" die behandelbaar zijn te onderscheiden. Dit geldt ook voor de (ernstig) astmapatiënten (Froidure, 2016). Het is belangrijk om de traits te onderscheiden in pulmonaal, niet pulmonaal, levensstijl factoren en gedrag. Het risico op co-morbiditeiten dient eveneens besproken te worden, zodat de patiënt voldoende kennis en informatie heeft om hierop alert te zijn en ervaringen kan terugkoppelen naar de behandelaar.

Wanneer een (ernstig) astmapatiënt instabiel is, dienen tijdens een astma assessment deze traits nagegaan te worden, zie tabel 1 tot 3.

Tabel 1 Pulmonale traits (Froidure, 2016)

traits	metingen	behandeling
Luchtwegobstructie Gladde spiercelcontractie luchtwegedeem	Reversibiliteit CT-thorax, spirometer-induced astma	Luchtwegverwijders: LABA/LAMA en ICS ICS
Eosinofiele luchtweginflammatie	Induced sputum Bloed eosinofiele cellen FeNO	ICS of bij onvoldoende controle in overleg biologicals
Bacteriële ontsteking	sputumkweek	Azitromycine, gerichte antibioticum kuur Adequate sputumevacuatie
Bronchiectasieën	CT-thorax, sputumkweek, diagnostiek naar ABPA	Adequate sputumevacuatie, Azitromycine, gerichte antibioticumkuur, antibiotica vernevelingen, ABPA behandeling, NaCl verneveling?
Hoest reflex hypersensitivity	Hoestvragenlijst	Logopedie,

Tabel 2 niet pulmonale traits (Froidure, 2016)

traits	metingen	behandeling
Deconditionering	Ergometrie, 6MWT	Longrevalidatie, fysiotherapie. hooggebergtebehandeling
Obesitas	Body mass index	Gewichtsreductie, dieet, bariatrische chirurgie
OSAS	polysomnografie	CPAP, MRA, gewichtsreductie, consult KNO- of kaakchirurgie
Gastro-oesophagiale reflux	Gastroscoopie, pH meting, verwijzing MDL-arts	PPI, H2-antagonisten
Allergie	Huidpriktest, tot IgE, specifieke RAST	Immunotherapie, consult allergoloog Allergische prikkels elimineren en vermijden
Allergische rhinosinusitis	Anamnese en verwijzing KNO- arts	Nasale corticosteroiden, anti-histaminica of immunotherapie (zie ook richtlijn Respiratoire allergie)
Chronische rhinosinusitis +/- neuspoliepen	Anamnese en verwijzing KNO- arts	Lokale corticosteroiden, orale corticosteroiden, antibiotica) en/of chirurgisch (endoscopische neusbijholtenchirurgie (ESS))
Induced laryngeal obstruction	Laryngoscoop,	Logopedie
Angst Depressie ademdysregulatie	HADS vragenlijst, verwijzing psycholoog/psychiater	Cognitieve gedragstherapie, angst management, farmacologische therapie, ademhalingstrainingen.

Tabel 3 gedrag en levensstijl

traits	metingen	behandeling
Roken Passief roken	Cotinine in de urine, CO in de uitademing of HbCO in de bloedgas	Actief stoppen met roken beleid
Werk, expositie	Overleg met bedrijfsarts of arbeidshygiënist of kenniscentrum voor beroepslongziekten	Expositie verminderen of elimineren Zie richtlijn NVAB astma en COPD
Expositie aan sensibiliserende stoffen of luchtvervuiling	Specifiek testen	Elimineren
Symptoomperceptie/coping	Mismatch tussen klachten en metingen Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK)	Longrevalidatie, fysiotherapie Cognitieve gedragstherapie
Bijwerkingen van de medicatie	Monitoring adequate dosis, juiste inhalatietechniek, of stoppen	Begeleiding door longverpleegkundige
Polyfarmacie van de inhalatiemedicatie, speciaal SABA	Inhalatietechniek en actieplan nagaan	Inhalatiemedicatie en/of inhalator aanpassen
Therapietrouw	Medicatielijst bij apotheek, vragenlijst	Educatie, persoonlijk actieplan opstellen/aanpassen
Verkeerde inhalatietechniek	Observatie	www.inhalatorgebruik.nl , training
Familie- en sociaal netwerk	Navragen	Training, maatschappelijk hulpverlening

Zelfmanagement en shared decision making

In de zorgstandaard astma bij volwassenen (2012) is 'zorg-op-maat' het uitgangspunt. De patiënt met zijn behoefte en zorgvraag staat centraal. Dit wil zeggen dat de behandeling wordt aangepast aan de aard en de ernst van de problemen die een patiënt ervaart in zijn integrale gezondheidstoestand, uiteraard voor zover hij of de personen in zijn directe omgeving in staat zijn dit voldoende kenbaar te maken. Een en ander vereist een adequate integrale beoordeling, waarbij alle aspecten van de integrale gezondheidstoestand van de patiënt in ogenschouw worden genomen: fysieke stoornis, (psychische) comorbiditeit(en), klachten, beperkingen in het dagelijks functioneren en participatie, alsmede relevante externe en persoonlijke factoren. Het hoofddoel van alle zorginspanningen is het bevorderen van de integrale gezondheidstoestand gericht op het zo klachtenvrij mogelijk leven en een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven. Dit hoofddoel wordt bereikt door middel van twee centrale behandelstrategieën: (1) het optimaliseren van het dagelijks functioneren, de participatie en de ervaren kwaliteit van leven en (2) het optimaliseren van het fysieke functioneren, mede om long- en luchtwegschade op langere termijn te voorkomen dan wel te beperken. Voor beide geldt dat onder optimalisering ook het voorkomen van verergering wordt verstaan.

Centrale doelstelling bij de behandeling van ernstig astma is het bereiken van symptoomcontrole en voorkomen van astma-aanvallen door optimaliseren van de therapie. Hoewel er weinig studies (Guevara, 2003; Janson, 2009) zijn die specifiek naar het effect van zelfmanagement bij ernstig astma hebben gekeken, lijkt ook in deze groep een actieve rol van de astmapatiënt in het management van zijn/haar ziekte van belang te zijn.

Een optimaal zelfmanagementplan gaat uit van de patiënt en wordt in samenspraak met de patiënt en zorgverlener gemaakt, waardoor er een gepersonaliseerd astma actieplan komt met aandacht voor educatie van ernstig astma en de bijbehorende medicatie, therapietrouw en inhalatietechniek. Een dergelijk actieplan biedt de patiënt meer kennis van en inzicht in het ernstig astma en de mogelijkheid vroegtijdige interventie toe te passen om daarmee astma-aanvallen te voorkomen of de ernst te verminderen (Pinnock, 2015). Niveau van de gezondheidsvaardigheden van de patiënt zijn belangrijk om mee te nemen.

Controlefrequentie

De frequentie van poliklinische controle hangt af van de stabiliteit het astma en zelfmanagement van de patiënt. Het is aan te bevelen patiënten met astma dat onvoldoende stabiel is regelmatig te controleren, bijvoorbeeld elke 4 weken, totdat de gestelde behandeldoelen zijn bereikt die samen met de patiënt zijn afgesproken. Meestal houdt dit in dat er voor de patiënt en zorgverlener acceptabele astmacontrole is bereikt en een goede behandeling van co-morbiditeit bij een zo laag mogelijke dosering medicatie. Daarna varieert het tijdsinterval doorgaans tussen drie en zes maanden en kan de controle plaatsvinden bij de longarts, longverpleegkundige, physician assistant of verpleegkundig specialist, of via e-Health, met als standaard dat iedere patiënt met ernstig astma minimaal 2x/jaar gezien wordt door de longarts. In het individuele actieplan worden vastgelegd hoe het vervolgcontact zal zijn na een astma-aanval. Hoe dit contact zal zijn kan individueel bepaald worden, waarbij ook hier weer gedacht kan worden aan e-Health mogelijkheden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van de bestaande richtlijntekst (2013), de internationale richtlijn en reeds bekende literatuur.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO et al. Am Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011 May; 184 (5): 602-15.
- 2 - Eassey D, Reddel HK, Foster JM, Kirkpatrick S, Locock L, Ryan K, Smith L " ...I've said I wish I was dead, you'd be better off without me ": A systematic review of people's experiences of living with severe asthma. J Asthma. 2019 Mar;56(3):311-322.
- 3 - Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum

eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1715-21.

- 4 - Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 14;326(7402):1308-9.
- 5 - Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, Van Veen IH, Moller GM, Sont JK et al. 2011. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*, 66, 514-520
- 6 - Heaney, L. G., Busby, J., Bradding, P., Chaudhuri, R., Mansur, A. H., Niven, R., ... & Costello, R. W. (2019). Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies nonadherence in severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199(4), 454-464.
- 7 - Janson SL, McGrath KW, Covington JK, Cheng SC, Boushey HA. Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr;123(4):840-6.
- 8 - Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 902-907
- 9 - Medical Research Council UK Refractory Asthma Stratification Programme (RASP-UK). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 15;199(4):454-464.
- 10 - Pinnock H, Thomas M. Does self-management prevent severe exacerbations? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 21(1):95-102, JAN 2015)
- 11 - Schatz M, Zeiger RS, Drane A, Harden K, Cibildak A, Oosterman JE, et al. Reliability and predictive validity of the Asthma Control Test administered by telephone calls using speech recognition technology. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):336-43.
- 12 - Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest*. 1998 Feb;113(2):272-7.
- 13 - Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, Weersink EJ, ten Brinke A, Bossuyt PM, Bel EH. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):688-96. doi: 10.1183/09031936.00012415. Epub 2015 Jun 25. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes.

Organisatie van zorg bij ernstig astma

Uitgangsvraag

Hoe dient de organisatie van zorg rondom patiënten met ernstig astma eruit te zien?

Aanbeveling

Zet rondom een kenniscentrum een regionaal astmazorgnetwerk op om de (ernstige) astmazorg te optimaliseren.

Overwegingen

Aandacht voor astma dat onvoldoende gecontroleerd is

Astma dat onvoldoende gecontroleerd is geeft vaak veel klachten en heeft een grotere kans op een astma-aanval. In 2014 heeft de ERS/ATS task force dit gedefinieerd als, ongecontroleerd astma als er sprake is van een van de volgende 4 criteria:

- a. Slechte symptoom controle: $ACQ \geq 1,5$ of $ACT < 20$;
- b. Frequente astma-aanvallen: ≥ 2 prednisolonbehandelingen in voorgaande jaar;
- c. Ernstige astma-aanval: ≥ 1 ziekenhuisopname voorgaande jaar;
- d. Luchtwegobstructie: $FEV_1 < 80\%$ pred, bij $FEV_1/FVC < LLN$.

Deze patiëntengroep bevindt zich zowel in de 1^e lijn als in de 2^e of 3^e lijn. Ongecontroleerd astma leidt voor de patiënt tot veel onzekerheid, angst en zelfs depressie. Deze groep patiënten maakt meer gebruik van de gezondheidszorg en heeft vaker werkverzuim ten gevolge van ziekte of is minder productief tijdens werk. Meestal werkt deze groep ook minder dan de gezonde leeftijdsgenoten. Naast werkverzuim is aangetoond dat deze groep een toegenomen bewegingsarmoede heeft en vaker chronisch moe is in vergelijking met leeftijdsgenoten (Eassey, 2019).

Astma is de meest voorkomende chronische aandoening tijdens zwangerschap (10%), en ongecontroleerd astma brengt meer risico's met zich mee voor moeder en kind dan stabiel astma. Dit vraagt om extra zorg en begeleiding, zeker ten aanzien van de therapietrouw. Stoppen of verminderen van inhalatiemedicatie omwille van een zwangerschap is daarom ongewenst, mede omdat inhalatiemedicatie veilig lijkt tijdens zwangerschap (Labor, 2018). Momenteel wordt de multidisciplinaire richtlijn astma en zwangerschap ontwikkeld.

Wanneer het astma ondanks een systematische aanpak volgens de NHG-standaard ongecontroleerd blijft, of wanneer controle van het astma alleen bereikt wordt met OCS, is het noodzakelijk dat de patiënt een volledig astma assessment krijgt in de 2^e lijn. In dit assessment dienen: alternatieve diagnoses te worden uitgesloten, comorbiditeit optimaal te worden behandeld, uitlokkende factoren zoveel mogelijk te worden geëlimineerd, lichamelijke fitheid en spierkracht te worden geoptimaliseerd, de therapietrouw en inhalatietechniek te worden geoptimaliseerd en dient er een individueel zorgplan te worden opgesteld. Overwogen kan worden om de patiënt voor verdere diagnostiek betreffende eventuele aanwezige comorbiditeiten door te verwijzen naar een desbetreffende specialist. Waar nodig zal een longrevalidatietraject ingezet worden in de 2^e of 3^e lijn. Indien de astma weer voldoende onder controle is na het assessment in de 2^e lijn en/of na een longrevalidatietraject, kan

de huisarts de astmacontrole weer overnemen. Als de astma ongecontroleerd blijft, kan overwogen worden de astmapatiënt te verwijzen naar een kennis- of behandelcentrum. Slechts 3 tot 4% van deze patiënten (Hekking, 2015) heeft ernstig astma. Deze groep patiënten komt niet onder controle met de huidige inhalatiemedicatie en de maximaal mogelijke behandeling van co-morbiditeit.

Behandeling van patiënten met ernstig astma is complex aangezien het om een heterogene groep gaat. Fenotypering van het astma speelt hierbij een belangrijke rol. Indien er goed naar de fenotypering gekeken wordt kan de behandeling van (ernstig) astma hierdoor worden verbeterd. De complexiteit en de lage incidentie van ernstig astma schept de noodzaak om tot concentratie van kennis en zorg over te gaan in astma kennis- en behandelcentra.

De openbaar apotheker heeft als taak medicatiebewaking uit te voeren en bij patiënten met ernstig astma periodiek medicatiereviews uit te voeren. Ziek ook de KNmP-richtlijn astma uit 2018.

Kennis- en behandelcentrum voor (ernstig) astma

Patiënten met astma hebben continue zorg nodig om astma-aanvallen te voorkomen, normale longfunctie te borgen en kwaliteit van leven te behouden. Een kleine groep heeft ernstig astma. Voor hen is de zorg intensief en met de komst van vele nieuwe behandelingen voor ernstig astma wordt deze zorg steeds complexer. Concentratie van kennis in gekwalificeerde centra zal naar verwachting de kwaliteit van de zorg voor ernstig astma verbeteren (Macken, 2018). Deze centra dienen te voldoen aan de criteria die zijn vastgesteld door de sectie Astma & Allergie van de NVALT en geaccordeerd zijn door de ALV van de NVALT. Hierbij is leidend geweest dat de patiënt alleen naar het kennis- of behandelcentrum gaat indien nodig: kennisconcentratie in plaats van patiënt- of zorgconcentratie. Ieder ziekenhuis zal aan de hand van deze criteria bij de inkoop van zorg kunnen aangeven aan de ziektekostenverzekeraars of zij een kennis- of behandelcentrum is voor (ernstig) astma.

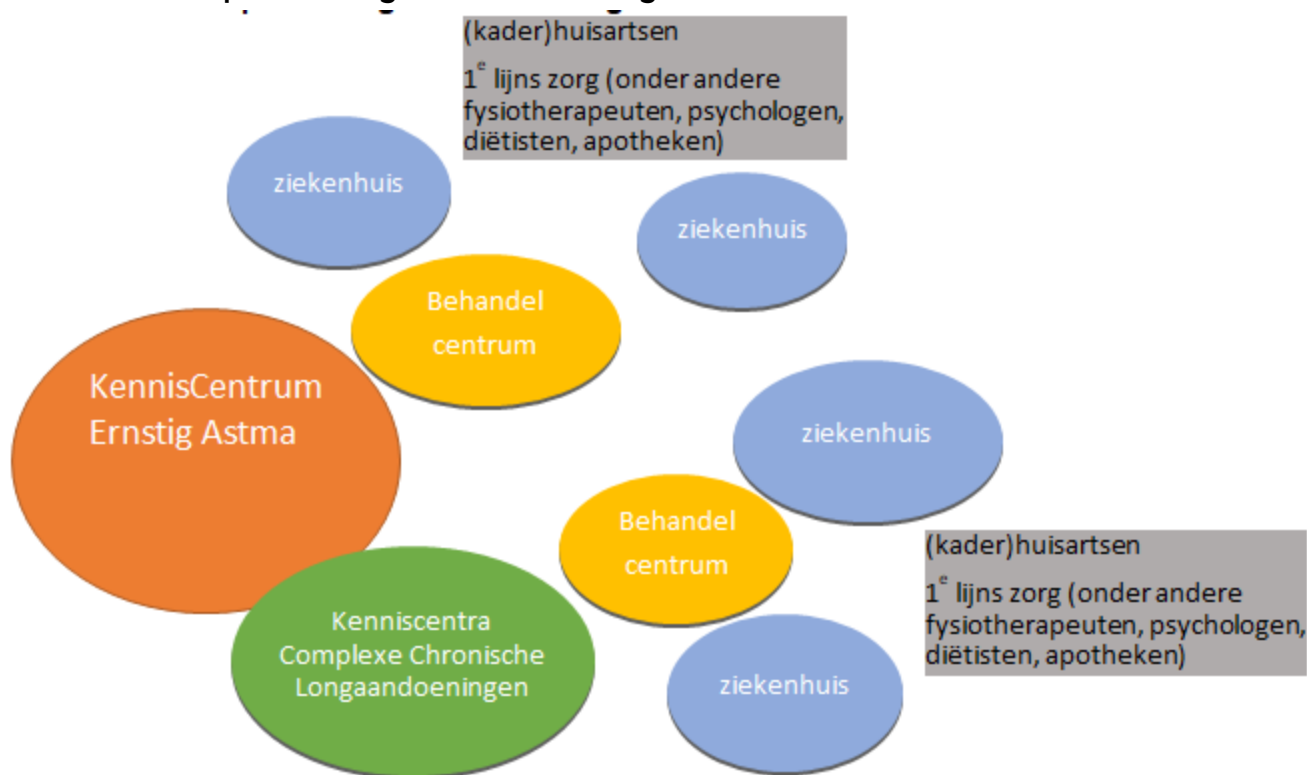
Naar de mening van de werkgroep voorziet een kennis- of behandelcentrum ernstig astma voor volwassenen in een gestructureerde benadering van de aandoening (zie module Diagnostiek). Dit betreft het bevestigen van de diagnose, vaststellen van (co-morbide) factoren die het astma moeilijker te controleren maken, het optimaliseren van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling en begeleiding. Om dit te kunnen realiseren is intensieve samenwerking tussen diverse disciplines vereist (McDonald, 2011). De kern van een dergelijk multidisciplinair team bestaat uit tenminste 2 longartsen, een gespecialiseerde longverpleegkundige of verpleegkundig specialist/ physician assistant, psycholoog en een expert op het gebied van ademdysregulatie (logopedist of fysiotherapeut). Daarnaast dienen er korte lijnen te zijn met een allergoloog, diëtiste, slaapcentrum, apotheek, KNO-arts en MDL-arts (zie onder). Tijdens een structureel multidisciplinair overleg worden patiënten besproken en behandeladviezen opgesteld.

Het is wenselijk dat zich vanuit deze centra een astmazorgnetwerk ontwikkelt met ziekenhuizen zonder een centrumfunctie, waardoor de zorg voor de patiënt dichtbij gegeven kan worden, nieuwe zorgontwikkelingen snel gedeeld kunnen worden en nieuwe behandelingen geïmplementeerd kunnen worden. Met de 1ste lijn dient er in dit astmazorgnetwerk contact te zijn met de huisartsenpraktijken, zodat ernstig astmapatiënten eerder/op tijd doorverwezen worden. Op deze manier kan er binnen de astmazorgnetwerken zorgvuldig en patiëntgericht omgegaan worden met toepassingen van nieuwe add-on behandelmodaliteiten en andere nieuwe ontwikkelingen.

Ernstig astma DBC in kenniscentrum, financiële vergoeding van MDO.

De consult- en verwijfsfunctie van een kenniscentrum kan een behoorlijke investering betekenen. In dit verband is het van belang om over de financiering van de in het centrum geleverde zorg specifieke afspraken te maken met de Raad van Bestuur van het ziekenhuis en de zorgverzekeraar. Momenteel ontbreekt een structurele vergoeding in de vorm van een DBC voor ernstig astma en voor multidisciplinaire overleggen.

Schema voor opzetten regionale astmazorgnetwerken



Consultatie en verwijzing

Patiënten met astma met een verwijfsindicatie vanuit de 1^e lijn, gaan naar de 2^e lijn. Dit kan een ziekenhuis zijn zonder centrumfunctie, dit kan een ziekenhuis zijn met centrumfunctie.

Alle patiënten met ongecontroleerd astma ondanks maximale therapie kunnen voor een second opinion naar een kennis- of behandelcentrum worden verwezen. Zodra de astmacontrole en de behandeling zijn geoptimaliseerd, wordt de patiënt terugverwezen naar de initiële verwijfs, tenzij *add-on* therapie is gestart die niet in het verwijfsende centrum gegeven kan worden. Het kennis- of behandelcentrum houdt de verwijfs en de huisarts op de hoogte van de resultaten van onderzoek en eventuele aanpassingen in de behandeling. Er dienen expliciete afspraken gemaakt te worden over het hoofdbehandelaarschap. Daarnaast kan een *shared care* modaliteit worden opgezet. Een consultatie in een regionaal multidisciplinair overleg (MDO) kan ook tot de mogelijkheden behoren.

Landelijke registratie van patiënten met ernstig astma

Door patiënten met ernstig astma te registreren in de landelijke database RAPSODI (Registry of Adult Patients with Severe Asthma for Optimal Disease Control), wordt gerealiseerd dat relevante karakteristieken van

deze patiëntengroep goed in kaart worden gebracht, de prevalentie van ernstig astma bepaald kan worden, informatie over gebruik, therapeutische effecten, bijwerkingen en complicaties van *add-on* astmabehandeling wordt verkregen. De registratie wordt sterk aanbevolen maar is niet verplicht gesteld.

Daarnaast zal het RAPSODI-register worden gebruikt voor het meten van ziektelast, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit, en voor het beantwoorden van wetenschappelijke vragen. Tevens kan het RAPSODI-register worden gebruikt om met de centra astmazorg en *add-on* behandeling te evalueren.

Scholing

Scholing wordt verzorgd door longartsen met expertise in de diagnostiek en behandeling van ernstig astma. Er wordt jaarlijks een driedaagse cursus gegeven ten behoeve van longartsen en longartsen in opleiding. In het jaarlijkse scholingsaanbod vanuit de NVALT voor longartsen en longartsen in opleiding zal regelmatig aandacht besteed worden aan de nieuwe ontwikkelingen voor (ernstig) astma. Deze nascholing is ook beschikbaar voor verpleegkundig specialisten en physician assistants.

Inleiding

Astma is een veelvoorkomende aandoening bij (jong)volwassenen. Het aantal nieuwe patiënten per jaar wordt geschat op 87.300. In 2018 zijn naar schatting 636.000 personen met astma onder behandeling (zorgprevalentie). Astma is een chronische aandoening, die in het algemeen goed behandelbaar is. Continue zorg is noodzakelijk om astma-aanvallen en achteruitgang van longfunctie te voorkomen. Patiënten met astma worden vooral in de 1^e lijn gediagnosticeerd en behandeld. Echter, 15 tot 20% van alle astmapatiënten heeft een moeilijk behandelbaar astma en wordt (tijdelijk) gezien door de longarts. Hiervan heeft 3 tot 4% ernstig astma (Hekking, 2015).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van de bestaande richtlijntekst (2013), internationale richtlijnen en reeds bekende literatuur.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2020

Laatst geautoriseerd : 01-07-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- 1 - Eassey D, Reddel HK, Foster JM, Kirkpatrick S, Locock L, Ryan K, Smith L "...I've said I wish I was dead, you'd be better off without me": A systematic review of people's experiences of living with severe asthma. *J Asthma*. 2019;56(3):311-322).
- 2 - Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902).
- 3 - Labor S, Dalbello AM, Plavec D, Juric I, Roglic M, Pavkov Vukelic J, Labor M. What is safe enough - asthma in pregnancy - a review of current literature and recommendations. *Asthma Res Pract*. 2018; 4: 11.
- 4 - Macken T. Overzichtelijk model kan concentratie longzorg stroomlijnen. *Medisch Contact*; 9 april 2018

5 - McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology* (Carlton, Vic). 2011;16(6):900-11.

6 - Schechter MS, Gutierrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* (Review). 2010 Jun;22(3):296-301.

7 - Strange G, Fowler R, Jary C, Dalton B, Stewart S, Gabbay E. Integrated care and optimal management of pulmonary arterial hypertension. *J Multidiscip Healthc.* 2009;2:67-78.