

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van ernstig astma

Initiatief:

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Organisatie:

Kwaliteitsinstituut van de Orde van Medisch Specialisten (OMS)

Mandaterende Verenigingen / Instanties**Financiering**

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de kwaliteitsgelden vanuit de OMS.

Colofon

RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN ERNSTIG ASTMA
© 2012 Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en tuberculose
Luijbenstraat 15
5211 BR 's-Hertogenbosch
Tel: 073 - 612 6163
Email: secretariaat@nvalt.nl

Alle rechten voorbehouden.

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

Samenvatting bij de richtlijn diagnostiek en behandeling van ernstig astma.

De diagnose “ernstig astma” kan op eenduidige wijze gesteld worden aan de hand van een diagnostische checklist, die wordt beschreven in de hoofdstukken 2 en 3. Gebruik makend van de checklist kan “ernstig astma” onderscheiden worden als een subtype van “moeilijk behandelbaar astma”. Bij patiënten met ernstig astma vormen inhalatiecorticosteroiden, hoog gedoseerd (>1000mcg fluticason equivalent), en luchtwegverwijdende medicatie in de vorm van een langwerkend sympathicomimeticum (LABA) de hoeksteen van de behandeling. Ondanks deze therapie bestaat bij deze patiëntengroep de noodzaak voor aanvullende behandeling om voldoende astmacontrole te bereiken.

Een aantal potentiële behandelopties voor ernstig astma wordt besproken in hoofdstuk 4. Onderstaand wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste aanbevelingen uit dit hoofdstuk.

Medicatie

Leukotriënen-receptorantagonisten (LTRA's)

- Een proefbehandeling met **LTRA's** kan worden overwogen als aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma.

Theofylline

- Een proefbehandeling met **theofylline** kan worden overwogen als aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma.

Langwerkende anticholinergica (LAMA)

- **Tiotropiumbromide** wordt niet aangeraden als standaard aanvullende therapie, maar kan als proefbehandeling worden overwogen als additionele therapie bij patiënten met ernstig astma.

Hoge dosis inhalatiecorticosteroiden en inhalatiecorticosteroiden in extrafijne aerosol, systemische corticosteroiden

- Een proefbehandeling met ultrahoge doseringen **ciclesonide** gedurende drie maanden valt te overwegen bij astmapatiënten, bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks hoog gedoseerde niet extrafijne inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bronchusverwijders.
- Onderhoudsbehandeling met **orale corticosteroiden** valt te overwegen bij astmapatiënten bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks hoog gedoseerde (extrafijne) inhalatiecorticosteroiden en bronchusverwijders.
- Onderhoudsbehandeling met **orale corticosteroiden** dient, bij voorkeur na indicatiestelling in of in nauw overleg met een expertisecentrum voor ernstig astma, alleen gegeven te worden aan patiënten, bij wie ondanks behandeling met hoge dosis inhalatiecorticosteroiden een persisterende eosinofiele inflammatie in de luchtwegen is aangetoond.
- Gezien de korte en lange termijn bijwerkingen van systemische corticosteroiden moet gestreefd worden naar de laagst mogelijke dosis, waarmee het astma onder controle gehouden kan worden. Ook moet de patiënt regelmatig op bijwerkingen gecontroleerd worden.

Macroliden

- **Macroliden** worden niet aanbevolen als standaard aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma.
- Bij patiënten met niet-eosinofiele luchtweginflammatie kan proefbehandeling met een **macrolide** gedurende 8 weken worden overwogen.

Anti-IgE (omalizumab)

- Behandeling met **omalizumab** dient te worden overwogen bij patiënten met ernstig allergisch astma, die ondanks optimale medicamenteuze behandeling twee of meer exacerbaties per jaar hebben.
- De indicatiestelling voor **omalizumab** behandeling dient bij voorkeur plaats te vinden in of in nauw overleg met een expertisecentrum voor patiënten met ernstig astma.

Antifungale behandeling

- **Antifungale therapie** met itraconazol kan worden overwogen bij patiënten met ernstig astma én APBA met frequente (≥ 2 /jaar) exacerbaties, waarvoor behandeling met (ophogen van) systemische steroïden noodzakelijk is.
- **Antifungale therapie** wordt vooralsnog niet aanbevolen als standaard aanvullende behandeling bij patiënten met ernstig astma en sensibilisatie voor één of meer schimmelsoorten (SAFS).

Steroïd-sparende behandeling: (azathioprine, chloroquine, colchicine, dapsone, ciclosporine, methotrexaat, goud, intraveneuze immunoglobulinen, lidocaïne)

- Met betrekking tot het gebruik van **azathioprine, chloroquine, colchicine en dapsone** als steroïd-sparende medicatie kan geen aanbeveling worden gegeven, omdat voldoende wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt.
- Het gebruik van **ciclosporine** als steroïd-sparend geneesmiddel verdient geen aanbeveling gezien de balans tussen de geringe werkzaamheid op de parameters steroïdreductie/verbetering in FEV1 en het bijwerkingenprofiel van dit medicament.
- Behandeling met **methotrexaat** kan overwogen worden bij patiënten met ernstig astma, die een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden nodig hebben en hiervan veel bijwerkingen ondervinden.
- Gezien de potentiële bijwerkingen van **methotrexaat** dient deze behandeling uitsluitend plaats te vinden in of in nauw overleg met ernstig astma expertisecentra
- Behandeling met **goudpreparaten** valt te overwegen bij patiënten met ernstig astma, die een onderhoudsbehandeling prednison gebruiken en hiervan veel bijwerkingen ondervinden.
- In verband met mogelijke bijwerkingen van **goud** is zorgvuldige follow-up geïndiceerd en dient deze behandeling bij voorkeur plaats te vinden in of in nauw overleg met ernstig astma expertisecentra.
- Er is onvoldoende bewijs om een aanbeveling te doen omtrent het gebruik van **intraveneuze immunoglobulinen (IVIG)** bij volwassenen met ernstig astma, die onderhoudsmedicatie met orale corticosteroïden nodig hebben.
- Het gebruik van **lidocaïne** per inhalatie als aanvullende therapie bij ernstig astma wordt niet aanbevolen.

Longrevalidatie

- **Longrevalidatie** wordt niet aangeraden als standaard aanvullende behandeling bij patiënten met ernstig astma, maar dient te worden overwogen bij suboptimaal zelfmanagement en/of disproportionele problemen op het gebied van activiteiten en participatie.

Hooggebergtebehandeling

- **Hooggebergtebehandeling** dient te worden overwogen bij patiënten met ernstig astma, die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden, en daarbij ofwel twee of meer exacerbaties per jaar hebben of gedurende ≥ 6 maanden per jaar systemische corticosteroiden nodig hebben.
- De indicatiestelling voor **hooggebergtebehandeling** dient bij voorkeur plaats te vinden in of in nauw overleg met een expertisecentrum voor patiënten met ernstig astma.

Bronchiale thermoplastiek

- **Bronchiale thermoplastiek** behandeling wordt niet standaard aangeraden bij patiënten met ernstig astma.
- In individuele gevallen zou **bronchiale thermoplastiek** in gespecialiseerde centra in studieverband kunnen worden toegepast als additionele behandeling bij ernstig astma.

Bij patiënten met ernstig astma wordt gebruikt gemaakt van een individueel behandelplan, waarbij ernaar gestreefd wordt de mate van controle te optimaliseren, exacerbaties te voorkomen en versneld verlies van longfunctie tegen te gaan. Hiertoe vindt regelmatig poliklinische controle plaats, waarbij het astma gemonitord wordt aan de hand van objectieve parameters. Daarbij wordt tevens aandacht besteed aan bijwerkingen van de voorgeschreven medicatie en wordt zo nodig preventieve behandeling ingezet (hoofdstuk 5).

De werkgroep beveelt aan om de diagnostiek en coördinatie van zorg voor patiënten met ernstig astma te centreren in expertisecentra. De definitie van een expertisecentrum wordt beschreven in hoofdstuk 6.

De werkgroep beveelt aan een landelijke database voor patiënten met ernstig astma op te zetten, goede indicatoren te ontwikkelen en aandacht te besteden aan onderwijs over en implementatie van deze richtlijn (hoofdstuk 7).

Samenstelling werkgroep

- Dr. E.J.M. Weersink, longarts, academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. E.H.D. Bel, longarts, academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. G.J. Braunstahl, longarts, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam
- Dr. A. ten Brinke, longarts, Medisch Centrum, Leeuwarden
- Mw. L.H.M. Rijssenbeek-Nouwens, longarts, Nederlands Astma Centrum Davos, Zwitserland
- Dr. A.C. Roldaan, longarts, HAGA ziekenhuis, Den Haag

Ondersteuning:

- Dr. T.A. van Barneveld, Hoofd Professionele Kwaliteit, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht

Inhoudsopgave

Samenvatting

Hoofdstuk 1 Algemene Inleiding

- 1.1 Onderwerp van de richtlijn
- 1.2 Probleemstelling
- 1.3 Doelstelling en doelgroep van de richtlijn
- 1.4 Samenstelling van de werkgroep
- 1.5 Werkwijze en beoordeling kwaliteit van de studies
 - 1.5.1 Zoeken en selecteren van literatuur
 - 1.5.2 Beoordeling kwaliteit van de studies
- 1.6 Belangenverstrengeling
- 1.7 Traject van goedkeuring
- 1.8 Geldigheidsduur en onderhoud van de richtlijn

Hoofdstuk 2 Definities

- 2.1 Terminologie
 - 2.1.1 Moeilijk behandelbaar astma
 - 2.1.2 Ernstig astma

Hoofdstuk 3 Diagnostiek ernstig astma

- 3.1 Checklist
- 3.2 Conclusies
- 3.3 Aanbevelingen

Hoofdstuk 4 Welke aanvullende behandeling is effectief bij patiënten met ernstig astma?

- 4.1 Algemene behandelprincipes
- 4.2 Effectiviteit van aanvullende behandeling
 - 4.2.1 Medicatie
 - 4.2.1.1 Leukotriënen-receptorantagonisten
 - 4.2.1.2 Theofylline
 - 4.2.1.3 Tiotropium Bromide
 - 4.2.1.4 Hoge doses ICS en ICS in extrafijne aerosol
Systemische corticosteroiden
 - 4.2.1.5 Macroliden
 - 4.2.1.6 Anti-IgE
 - 4.2.1.7 Antifungale therapie
 - 4.2.1.8 Steroïd-sparende behandeling
 - 4.2.2 Longrevalidatie
 - 4.2.3 Hooggebergte
 - 4.2.4 Bronchiale Thermoplastiek
- 4.3 Conclusies betreffende behandeling

Hoofdstuk 5 Optimaliseren en monitoren van zorg

- 5.1 Zelfmanagement
- 5.2 Monitoring van patiënten met ernstig astma
- 5.3 Parameters om patiënten met ernstig astma te monitoren
- 5.4 Bijwerkingen van astmamedicatie
- 5.5 Controlefrequentie

Hoofdstuk 6 Organisatie van Zorg

- 6.1 Expertisecentrum
- 6.2 Zorginhoudelijke aspecten
- 6.3 Verwijzing

Hoofdstuk 7 Kwaliteitssystemen

- 7.1 Landelijke registratie van patiënten met ernstig astma
- 7.2 Indicatoren
- 7.3 Scholing
- 7.4 Implementatie

Bijlage 1: Zoekstrategieën per uitgangsvraag (therapie).

Bijlage 2 : GRADE tabel per additionele therapie

Bijlage 3: Overzicht van door werkgroepleden gemelde belangen

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Onderwerp van de richtlijn

Deze richtlijn behandelt de diagnostiek en behandeling van “ernstig astma”. Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen, die gekenmerkt wordt door symptomen van kortademigheid, piepende ademhaling en variabele luchtwegobstructie. De meeste patiënten met astma reageren goed op behandeling volgens de huidige internationale richtlijnen met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende beta-2-mimetica (www.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 co-morbiditeit. Deze groep patiënten vraagt intensieve medische zorg en veroorzaakt veel kosten. De diagnostiek en bijbehorende behandeling voor deze patiënten zijn het onderwerp van deze richtlijn. De aandoening van deze patiënten wordt in de tekst met de term “ernstig astma” aangeduid.

1.2 Probleemstelling

Over “ernstig astma” bestaat nog veel onduidelijkheid, bijvoorbeeld met betrekking tot de definitie en diagnostiek van deze aandoening, die adequate behandeling van deze patiëntengroep kan belemmeren. De volgende knelpunten kunnen hierbij een rol spelen:

1. De precieze omschrijving van het begrip “ernstig astma” en de afbakening ten opzichte van “moeilijk behandelbaar astma” is niet eenduidig, wat in de praktijk kan leiden tot onjuiste behandeling van de patiënt. Het is noodzakelijk om te komen tot een eenduidige omschrijving. Deze problematiek wordt nader beschreven in hoofdstuk 2.
2. De behandeling van patiënten met moeilijk behandelbaar astma is vaak onvoldoende effectief. Dit kan leiden tot onnodig veel medicatie met bijwerkingen tot gevolg. Ineffectiviteit van de behandeling kan vele oorzaken hebben zoals:
 - a. een incorrecte diagnose (“astma-achtige” klachten).
 - b. verergering van astmaklachten door exogene, endogene en psychologische factoren of ten gevolge van aanwezige co-morbiditeit.
 - c. relatieve onderbehandeling door onjuiste inhalatietechniek of onvoldoende therapietrouw.Dit wordt beschreven in hoofdstuk 3.
3. Patiënten met ernstig astma kunnen baat hebben bij aanvullende behandeling, naast hun standaard astmamedicatie. Een dergelijke behandeling kan medicamenteus zijn, bijvoorbeeld in de vorm van immunosuppressieve therapie, of niet medicamenteus, zoals in de vorm van hooggebergtebehandeling. De diverse behandelopties worden beschreven in hoofdstuk 4.
4. Welke controle en monitoring van een patiënt met ernstig astma is nodig? Hieraan wordt aandacht besteed in hoofdstuk 5.

5. Dient de patiënt met ernstig astma volgens een gestructureerde integrale benadering in een expertisecentrum behandeld te worden?
Deze vraag is onderwerp van hoofdstuk 6.

1.3 Doelstelling en doelgroep van de richtlijn

Deze richtlijn geeft aanbevelingen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten (leeftijd >18 jaar) met ernstig astma, waarbij gestreefd is oplossingen aan te dragen voor de vragen genoemd onder 1.2. Er wordt in de richtlijn een voorstel gedaan voor een checklist, waarin uitgewerkt wordt welk diagnostisch traject de patiënt met “moeilijk behandelbaar astma” dient af te leggen voordat de diagnose “ernstig astma” kan worden gesteld. Daarnaast worden “evidence based” aanbevelingen gedaan ten aanzien van aanvullende behandelingen en worden adviezen gegeven voor monitoring en follow-up. Deze richtlijn is primair bedoeld voor longartsen. Ook voor andere disciplines, betrokken bij de zorg voor astma patiënten, kan deze richtlijn behulpzaam zijn.

1.4 Samenstelling van de werkgroep

Bij het samenstellen van deze richtlijn is gekozen voor een benadering vanuit het perspectief van de longarts. De werkgroep bestaat uit longartsen met speciale belangstelling voor astma, die werkzaam zijn in perifere opleidingsklinieken, academische ziekenhuizen en astmacentra.

Bij het samenstellen van een volgende versie van deze richtlijn verdient het aanbeveling om meerdere specialismen en belangengroepen te betrekken. In dit verband is vermeldenswaard dat in 2008 de richtlijn voor kinderen t/m 18 jaar met ernstig astma verschenen.

(www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Astmabijkinderen/tabid/311/language/nl-NL/Default.aspx).

De werkgroep acht het wenselijk om in de toekomst te komen tot een geïntegreerde richtlijn voor patiënten met ernstig astma, jong en oud.

1.5 Werkwijze en beoordeling kwaliteit van de studies

1.5.1 Zoeken en selecteren van literatuur

Er werd in eerste instantie oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen:

<http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en <http://www.sign.ac.uk/>.

Vervolgens werd gezocht naar systematische reviews in de Cochrane Library en via SUMsearch. Als zoekterm voor de patiëntenpopulatie ernstig astma” werd gebruikt:

“Asthma” [MAJR] AND (severe OR difficult OR refractory OR brittle OR dependent OR resistant OR fatal OR problematic) met als limits: *Humans, English, All Adult: 19+ years.*

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases Pubmed en Embase. Aanvullend werd handmatig gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-

analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's). In afwezigheid van RCT's werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. Voor de zoektermen per vraag wordt verwezen naar bijlage 1.

Vervolgens werden de gevonden artikelen geselecteerd door twee leden van de werkgroep per uitgangsvraag aan de hand van de volgende criteria:

- De studiepopulatie betreft patiënten met ernstig astma (zoals gedefinieerd in hoofdstuk 2)
- De uitkomstmaten in het desbetreffende artikel zijn conform de geselecteerde uitkomstmaten voor de beoordeling van de studies (zie 1.5.2)

1.5.2 Beoordeling kwaliteit van de studies

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de leden van de werkgroep beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek, juiste onderzoekspopulatie, klinische relevantie en gegradeerd naar mate van bewijs. Dit is voor de vragen met betrekking tot therapie gedaan volgens de GRADE methode¹, die hiervoor bij uitstek geschikt is.

Conform de GRADE methode heeft de werkgroep voorafgaand aan de literatuurselectie en –beoordeling vastgesteld welke uitkomstparameters gebruikt zouden gaan worden voor het beoordelen van het effect van de interventies, die in de richtlijn besproken worden. De werkgroep heeft hiertoe een “grosslijst” opgesteld van regulier gebruikte uitkomstmaten in het astmaonderzoek en deze vervolgens geprioriteerd naar validiteit/betrouwbaarheid en het belang voor de patiënt. Aldus werden zes uitkomstmaten geselecteerd en voor gebruik in de richtlijn geschikt bevonden. Tevens heeft de werkgroep, zoveel mogelijk op grond van literatuuronderzoek, vastgesteld wat zij een klinisch relevant verschil achtte op de gekozen uitkomstmaten. Studies die een groter verschil lieten zien dan het vastgestelde afkappunt voor de klinische relevantie werden beschouwd als positieve studies. Aldus ontstond onderstaande set uitkomstparameters met bijbehorende klinisch relevante effectgrootte:

- Verbetering van astmacontrole: $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Control Questionnaire (ACQ)²;
- Verbetering van kwaliteit van leven: $\geq 0,5$ punt verbetering op Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)³;
- Exacerbatiefrequentie: $\geq 30\%$ afname van aantal exacerbaties;
- Steroïdreductie: $\geq 2,5$ mg/dag dosisafname prednison of equivalent van ander steroïd;
- Verbetering longfunctie: toename FEV1 $\geq 10\%$ van voorspelde waarde
- Voorkomen van meer dan fysiologisch FEV1-verlies: $\Delta\text{FEV1} \geq 50$ ml./jaar.

Literatuur

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924–926.
2. Juniper, E.F., Bousquet, J., Abetz, L., & Bateman, E.D. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*, 2006; 100 (4), 616-621.
3. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):32-8.

Tabel 1.1: GRADE-indeling van kwaliteit van studies per uitkomstmaat

Kwaliteit	Studiedesign	Kwaliteit verlagen	Kwaliteit verhogen
Hoog (4)	RCT	1. Studiebeperkingen	1. Groot effect
Matig (3)		-1 ernstig	+1 groot
Laag (2)	Observationele vergelijkende studie	-2 zeer ernstig	+2 zeer groot
Zeer laag (1)		2. Inconsistentie -1 ernstig -2 zeer ernstig	2. Dosis-respons relatie +1 bewijs voor relatie
		3. Indirectheid -1 ernstig -2 zeer ernstig	3. Plausibele confounding +1 zou het effect onderschatten +1 zou het effect overschatten als er geen effect was aangetoond
		4. Imprecisie -1 ernstig -2 zeer ernstig	
		5. Publicatiebias -1 waarschijnlijk -2 zeer waarschijnlijk	

RCT's beginnen 'hoog' (4), observationele studies beginnen 'laag' (2). Bij RCTs: vb. totaal 1 punt downgraden: dan van hoog (4) naar matig (3); bij RCTs: vb. totaal 2 punten downgraden: dan van hoog (4) naar laag (2); bij RCTs: in totaal ≥ 3 punten downgraden: dan van hoog (4) naar zeer laag (1). Bij observationele studies: vb. 1 punt upgraden: dan van laag (2) naar matig (3).

1.6 Belangenverstremgeling

Potentiële belangenverstremgeling is geïnventariseerd conform de procedure beschreven in de "Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling" (KNAW, KNMG, 2012).

Een overzicht van door de leden van de werkgroep gemelde belangen is opgenomen in bijlage 3. De individuele belangenverklaringen zijn opvraagbaar bij het secretariaat van de NVALT. In het werkproces heeft de werkgroep ervoor zorg gedragen dat werkgroepleden, die potentiële belangenverstremgeling hadden ten aanzien van de interventies waarover een besluit werd genomen, niet aan die besluitvorming hebben deelgenomen.

1.7 Traject van goedkeuring

De voorliggende richtlijn is ter beoordeling aangeboden aan drie longartsen, werkzaam in respectievelijk een perifeer ziekenhuis, een academisch ziekenhuis en een astmacentrum. Vervolgens is de richtlijn in concept ter beoordeling aangeboden aan alle leden van de NVALT. In de daaropvolgende algemene ledenvergadering van de NVALT is de richtlijn besproken. De voorliggende richtlijn is tevens ter beoordeling aangeboden aan twee kinderlongartsen.

1.8 Geldigheidsduur en onderhoud van de richtlijn

De werkgroep heeft het mandaat van haar opdrachtgever (de NVALT) om gedurende een periode van 5 jaar jaarlijks te bezien of er wijzigingen in de richtlijn moeten worden doorgevoerd. Indien nodig zal de richtlijn (in modulaire vorm; uitgangsvragen) worden aangepast. Na 5 jaar zal bezien worden of de richtlijn in zijn geheel gereviseerd moet worden.

De richtlijn zal online worden gepubliceerd op de websites van de NVALT en de Kwaliteitskoepel van de Orde. (www.NVALT.nl; www.kwaliteitskoepel.nl)

Hoofdstuk 2 Definities

2.1 Terminologie

Deze richtlijn richt zich op ernstig astma. Het is van belang een duidelijk onderscheid te maken tussen patiënten met “moeilijk behandelbaar astma” en patiënten met “ernstig astma”. Hierbij is gebruik gemaakt van de recent gepubliceerde uitkomsten van de International Consensus Meeting on the Definition and Diagnosis of Severe Asthma, gehouden in 2009 in Amsterdam¹. De werkgroep sluit zich aan bij de tijdens deze Consensus Meeting geformuleerde definities van “moeilijk behandelbaar astma” en “ernstig astma”.

2.1.1 Moeilijk behandelbaar astma

De term “moeilijk behandelbaar astma” is gereserveerd voor astma dat niet onder controle^{*2} komt ondanks voorschrijven van hoge doseringen astmamedicatie^{**}. Het feit dat het astma niet onder controle komt, kan het gevolg zijn van de ernst van het astma op zich, maar kan ook te wijten zijn aan andere factoren zoals:

- voortdurende slechte therapietrouw;
- psychosociale factoren, dysfunctionele ademhaling, vocal cord dysfunctie e.d.;
- persisterende blootstelling aan allergenen, prikkelende of toxische stoffen in de omgeving;
- onbehandelde of niet optimaal behandelde co-morbiditeit, zoals chronische rhinosinusitis, gastro-oesofageale reflux of obstructief slaap apnoe syndroom.

2.1.2 Ernstig astma

De term “ernstig astma” moet gereserveerd blijven voor patiënten met astma, bij wie alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, co-morbiditeit optimaal is behandeld, uitlokkende factoren zo veel mogelijk zijn verwijderd en therapietrouw is geoptimaliseerd, maar die desondanks slechte controle^{*2} van hun astma hebben of frequente (≥ 2 per jaar) ernstige^{***} exacerbaties onder regelmatig gebruik van hoge doseringen astmamedicatie^{**}, of patiënten, die slechts controle van hun astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroiden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling.¹

Literatuur

1. Bel, E.H., Sousa, A., Fleming, L., Bush, A., Chung, K.F., 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; 66 (10), 910-7.
2. Juniper, E.F., Bousquet, J., Abetz, L., & Bateman, E.D. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100 (4): 616-21.

^{2*} Slechte astma controle is gedefinieerd volgens Juniper *et al* als een score van ≥ 1.5 op de 7-items Asthma Control Questionnaire (ACQ) ² of een equivalente score op een andere gestandaardiseerde astma controle vragenlijst.

^{**} Hoge dosering astmamedicatie is voor volwassenen gedefinieerd als ≥ 1000 mcg/dag fluticason equivalent en/of dagelijks orale corticosteroiden in combinatie met langwerkende β_2 -agonisten of een ander ‘controller’ medicament.

^{***} exacerbaties waarbij een stootkuur systemische corticosteroiden moet worden gegeven

Hoofdstuk 3 Diagnostiek van ernstig astma

3.1 Checklist

Als er sprake is van moeilijk behandelbaar astma is het voor de longarts van belang volgens een vaste checklist te streven naar betere controle van het astma¹. Gebruik makend van deze checklist zal de longarts uiteindelijk bij een deel van deze patiëntengroep komen tot de diagnose ernstig astma².

Figuur 3.1: Checklist van moeilijk behandelbaar astma tot ernstig astma

Heeft de patiënt hoge dosis inhalatiecorticosteroïden ($\geq 1000\mu\text{g}/\text{dag}$ fluticason equivalent gecombineerd met LABA's) \pm prednisolon voorgeschreven gekregen?	
JA	NEE \rightarrow verhoog de dosis van de inhalatiecorticosteroïden en LABA's tot de maximale dagelijkse dosis ($=1000\mu\text{g}$ fluticason equivalent)
↓	
Heeft de patiënt Moeilijk Behandelbaar Astma : onvoldoende astma controle (ACQ 7 >1.5) en/of $\geq 2x/\text{jaar}$ een astma exacerbatie? (definitie: (acute) toename van astma symptomen ten opzichte van de stabiele situatie waarbij de patiënt contact zoekt met de dokter).	
JA	
↓	
Is de diagnose astma juist (is er een aantoonbare piekstroomvariatie $>20\%$, reversibiliteit op $400\mu\text{g}$ salbutamol ($>12\%$ voorspeld), positieve methacholine provocatietest of daling FEV ₁ (10% voorspeld) na vermindering van onderhoudsmedicatie)?	
JA	NEE \rightarrow sluit alternatieve of overlappende diagnose uit (zie tabel 3.1)
↓	
Is er sprake van goede inhalatietechniek, adequate educatie en begrip over astma en zelf-management?	
JA	NEE \rightarrow geef educatie over astma en ga inhalatietechniek na
↓	
Is er sprake van therapietrouw (uitdraai apotheker, eventueel plasmacortisol of -prednisolon spiegels)?	
JA	NEE \rightarrow verbeter therapietrouw
↓	
Is expositie aan relevante allergenen of andere prikkelende en toxische stoffen thuis, op school of op het werk maximaal gereduceerd?	
JA	NEE \rightarrow 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 \rightarrow stop NSAID's, beta-blokkers, ACE remmers, vrouwelijke hormoon vervangende therapie
↓	
Is co-morbiditeit optimaal behandeld?	
JA	NEE \rightarrow optimaliseer de behandeling van co-morbiditeit (zie tabel 3.2)
↓	
Is de patiënt vervolgens gedurende 6 maanden intensief begeleid door dezelfde longarts i.s.m. longverpleegkundige en blijft het astma onvoldoende onder controle?	
JA	
↓	
Diagnose Ernstig Astma wordt gesteld	
↓	
De verdere beoordeling en behandeling volgt bij voorkeur in of in nauw overleg met een astma expertisecentrum (Hoofdstuk 6).	

Tabel 3.2:**Aanvullend onderzoek voor differentiaal diagnose van ernstig astma**

Routine screening bij volwassenen	Exclusie (bij normale testen)
Bodyplethysmografie (restrictief gestoorde longfunctie, airtrapping) Carbon monoxide diffusiecapaciteit Thorax HRCT scan	COPD Bronchiolitis obliterans Bronchiëctasieën Interstitiële longziekten
D-dimeer	Longembolieën
Mogelijk alternatieve of additionele diagnoses bij volwassenen met moeilijk behandelbaar astma	
Intra-bronchiale obstructie COPD Bronchiolitis Obliterans Bronchiëctasieën (incl. ABPA, CF) Recidiverende microaspiratie Recidiverende luchtweginfecties bij immuundeficiënties Stemband disfunctie Dysfunctionele ademhaling/paniekaanvallen Vermoeidheidssyndroom Tracheale obstructie (bijv. vaat anomalieën) Interstitiële longziekten Sarkoidosis Churg-Strauss Syndroom (Chronische) longembolieën Pulmonale Arteriële Hypertensie (Chronisch) hartfalen	

Tabel 3.3: Diagnostiek en behandeling van comorbiditeit bij ernstig astma

Comorbiditeit voorwaarden	Test	Behandelopties
Gastro-oesofageale reflux	3 maanden empirische proefbehandeling met 2 dd hoge dosering protonpompremmers oesofageale pH- test	Leefstijl veranderingen Protonpompremmers Prokinetica H2-antagonisten
Obesitas met verdenking Obstructief Slaap Apneu Syndroom (OSAS)	Polysomnografie	Gewichtsreductie Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Mandibulair Repositie Apparaat (MRA)
Allergie	RAST uitgebreid panel, huidtesten	Medicatie, saneringsadviezen
Allergische rhinitis Chronische rhinosinusitis Neuspoliepen	CT sinus scan Nasale endoscopie	Corticosteroid spray Neusirrigatie met 2x 50cc zoutoplossing in beide neusgangen Corticosteroid druppels Operatie

Depressie / angst/adaptatie/coping	Evaluatie door psychiater/psycholoog	Medicamenteuze behandeling of psychotherapie door psycholoog/psychiater
------------------------------------	--------------------------------------	---

3.2 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 co-morbiditeit 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 exacerbaties.

De patiënt moet ≥ 6 maanden behandeld zijn met hoge doses inhalatiecorticosteroiden (≥ 1000 mcg/dag fluticason of equivalente dosering van ander ICS) en langwerkende beta-2-agonisten en een goede therapietrouw en inhalatietechniek hebben.

3.3 Aanbevelingen

Alle patiënten met moeilijk behandelbaar astma dienen volgens bovenstaande checklist geanalyseerd worden.

Literatuur

1. 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.
2. Bel, E.H., Sousa, A., Fleming, L., Bush, A., Chung, K.F., Versnel, J., Wagener AH., Wagers SS., Sterk PJ., Compton CH. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*, 2011;66(10):910-7.

Hoofdstuk 4 Welke aanvullende behandeling is effectief bij patiënten met ernstig astma?

4.1 Algemene behandelprincipes bij ernstig astma

Bij patiënten met ernstig astma zijn inhalaticorticosteroïden en luchtwegverwijdende medicatie de hoeksteen van de behandeling. Ondanks deze therapie bestaat bij deze patiëntengroep noodzaak voor aanvullende behandeling om voldoende astma controle 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 onderscheiden¹⁻³. 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 beeld⁴. Enkele studies hebben laten zien dat een behandeling die voor een weinig geselecteerde astma populatie niet effectief is, zoals mepolizumab (anti-IL-5)⁵, bij een specifieke subgroep van ernstig astma patiënten een duidelijke reductie van astma exacerbaties kan bewerkstelligen⁶⁻⁸. Echter, 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. De momenteel reeds beschikbare gegevens worden besproken in hoofdstuk 4.2. In de samenvatting van de therapie (hoofdstuk 4.3) zal verder worden ingegaan op de fenotypering bij ernstig astma en de waarde hiervan in de keuze van de aanvullende behandeling.

4.2 Effectiviteit van aanvullende behandeling

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 inhalaticorticosteroïden (ICS) (≥ 1000 mcg/dag fluticason of equivalent) en LABA. De volgende behandelopties worden besproken:

- Leukotriënen-receptorantagonisten (LTRA's)
- Theofylline
- Langwerkende anticholinergica (LAMA)
- Hoge dosis inhalaticorticosteroïden en inhalaticorticosteroïden in extrafijne aerosol; systemische corticosteroïden
- Macroliden
- Anti-IgE (omalizumab)
- Antifungale therapie
- Steroïd-sparende behandeling: azathioprine, chloroquine, colchicine, dapsone, ciclosporine, methotrexaat, goud, intraveneuze immunoglobulinen (IVIG), lidocaïne
- Longrevalidatie
- Hooggebergtebehandeling
- Bronchiale thermoplastiek

4.2.1 Medicatie

4.2.1.1 Leukotriënen-receptorantagonisten (LTRA's)

4.2.1.2 Theofylline

Voor het beantwoorden van de vraag of leukotriënen-receptorantagonisten (LTRA's) dan wel theofylline 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 of theofylline toegevoegd werden aan de combinatie ICS+LABA. Aangezien echter de waarde van LTRA en theofyllinepreparaten algemeen geaccepteerd wordt als alternatieve behandeling voor LABA bij matig persisterend astma (stap 3 GINA richtlijnen¹), is de werkgroep van mening dat LTRA's en theofylline overwogen kunnen worden als aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma, bij wie het astma niet onder controle is met inhalaticorticosteroiden en LABA alleen. Er zijn aanwijzingen dat patiënten met aspirine-geïnduceerd astma meer baat hebben van leukotriënen receptorantagonisten dan andere patiënten², maar dit zal verder moeten worden onderzocht.

Aanbeveling

Een proefbehandeling met leukotriënen-receptorantagonisten kan worden overwogen als aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma

Aanbeveling

Een proefbehandeling met theofylline kan worden overwogen als aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma

4.2.1.3 Tiotropium Bromide

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 2011¹, Kerstjens 2012²) en verschillende studies zijn onderweg. Eén RCT werd verricht bij astma patiënten die onvoldoende astma controle vertoonden ondanks behandeling met ICS, echter zonder LABA³. Deze studie is niet in de evaluatie meegenomen. Alle andere studies met tiotropium werden verricht bij patiënten met COPD.

Geincludeerde studies

Er werden 3 RCT's gevonden die het effect van tiotropium onderzochten bij patiënten met matig tot ernstig astma^{1,2}. De eerste trial 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 placebo¹. 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 publicatie² 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 postbronchodilatoire FEV₁ hadden en ten minste één exacerbatie in het voorafgaande jaar. Uit deze studies bleek dat 1 x 5 mg 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, zie bijlage 2.

Conclusie

High	Tiotropiumbromide als aanvullende therapie geeft een kleine verbetering in FEV ₁ en een geringe, niet klinisch relevante vermindering van exacerbatiefrequentie, zonder verbetering van astmacontrole of kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen (Kerstjens et al 2011, 2012)</i>
-------------	---

Overwegingen

Kortwerkende anticholinergica worden al geruime tijd gebruikt in de behandeling van acuut astma, vrijwel altijd toegevoegd aan behandeling met beta-mimetica⁴. Sommige studies suggereren dat bepaalde astma subgroepen beter reageren op anticholinergica, met name patiënten met nachtelijke symptomen, persisterende obstructie en niet-allergisch astma⁵.

Bijwerkingen van tiotropium bestaan uit droge mond, hoofdpijn en (productieve) hoest. Verder worden gemeld: buikpijn, bemoeilijkte mictie bij mannen, reflux en orale candidiasis. In 2011 werd voor het eerst melding gemaakt van verhoogd cardiovasculair risico voor patiënten met COPD die tiotropium gebruikten⁶, hetgeen werd bevestigd in een tweede publicatie in 2012⁷. Vooralnog is daarom extra voorzichtigheid geboden voor gebruik van tiotropium bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren, vooral diegenen die al een verhoogd risico hebben door langdurig hoog gedoseerde inhalatiesteroiden of orale steroiden. De kosten per maand zijn voor de normale doses ongeveer het dubbele van de kosten voor langwerkende beta-mimetica.

Indicatiestelling

Het valt te overwegen om bij patiënten met ernstig astma zonder verhoogd cardiovasculair risico gedurende een proefperiode van maximaal een jaar tiotropium te geven. Indien geen verbetering van minimaal een half punt op de ACQ of verbetering in FEV₁ van meer dan 10% van voorspeld of reductie in exacerbaties > 30% wordt gezien, wordt geadviseerd de therapie te staken.

Aanbeveling

Tiotropiumbromide wordt niet aangeraden als standaard aanvullende therapie, maar kan als proefbehandeling worden overwogen als add-on therapie bij patiënten met ernstig astma.

4.2.1.4 Hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (ICS) en ICS in extrafijne aerosol. Systemische corticosteroiden.

Voor patiënten met ernstig astma die ondanks hoog gedoseerde ICS (≥ 1000 mcg/dag fluticasonequivalent) en LABA nog steeds ongecontroleerde ziekte hebben, bestaan weinig behandelopties. Eén van de mogelijkheden bestaat uit het verder ophogen van ICS tot 2000 mcg/dag fluticason equivalent. Een tweede optie is om de ICS te vervangen door of aan te vullen met extrafijne ICS, zoals HFA-beclomethason of ciclesonide, waarvan bekend is dat er een perifere depositie in de luchtwegen is. Op deze wijze worden de kleine luchtwegen meebehandeld. Een derde optie is om laag gedoseerde systemische corticosteroiden ($\leq 7,5$ mg prednisolon-equivalent/dag p.o. of i.m.) als onderhoudsbehandeling toe te voegen.

Samenvatting van de literatuur

Ultrahoog gedoseerde ICS. Er werden drie Cochrane systematische reviews gevonden waarin de dosis-effect relatie van ICS bij astma wordt behandeld: (1) geïnhaleerde beclomethason in verschillende doseringen bij astma (Adams 2001)¹, (2) geïnhaleerde budesonide in verschillende doseringen bij astma (Adams 2001)², (3) geïnhaleerde fluticason in verschillende doseringen bij astma (Adams 2005)³. Uit deze systematische reviews blijkt dat bij matig ernstig astma de dosis-effect curve afvlakt bij doseringen hoger dan 800-1000 mcg/dag fluticasonequivalent. Bij ernstig astma leidt verdere verhoging van de dosis fluticason tot 2000 mcg/dag tot systemische beschikbaarheid en significante bijnierschorssuppressie⁴, hetgeen bevestigd wordt in een systematische review⁵. Dit verklaart waarschijnlijk ook het oraal corticosteroid-sparend effect van hoge doses ICS. Gepoolde data van twee goed uitgevoerde studies^{6,7} laten zien dat patiënten met ernstig astma die orale corticosteroiden gebruiken, vaker in staat zijn zijn orale steroïden te stoppen wanneer 2000 mcg/dag fluticason aan de medicatie wordt toegevoegd vergeleken met 1000-1500 mcg/dag. Ook leidt fluticason 2000 mcg/dag tot significant grotere reducties in prednisondosis dan fluticason 1000 mcg/dag. Vergelijkbare systemische beschikbaarheid en steroïd-sparende effecten worden beschreven van andere niet extrafijne inhalatiecorticosteroiden. Het extrafijne inhalatiecorticosteroid ciclesonide lijkt echter een uitzondering te vormen (zie onder).

Extrafijne ICS (beclomethason HFA, ciclesonide).

Wij hebben één Cochrane review en een systematische review gevonden waarin het effect van het extrafijne ICS ciclesonide met de ICS beclomethason, budesonide en fluticason in niet extra-fijne vorm vergeleken wordt bij astma van verschillende ernst^{8,9}. Hieruit blijkt dat, bij gelijke nominale dosering, ciclesonide een zelfde effect heeft op FEV₁ en PEF, maar een groter effect op FVC vergeleken met beclomethason en budesonide. Er is geen verschil in deze parameters wanneer ciclesonide en fluticason in gelijke nominale doseringen vergeleken worden. Toevoeging van hoog gedoseerde ciclesonide (640 en 1280 mcg/dag) aan patiënten die al behandeld worden met hoge doses fluticason (1000 mcg/dag) leidt tot een significant oraal corticosteroid-sparend effect¹⁰. Hoog gedoseerde ciclesonide (1600 mcg/dag) gaat gepaard met minder bijnierschorssuppressie dan hoge doseringen fluticason (2000 mcg/dag)¹¹.

Laag gedoseerde systemische corticosteroiden: We hebben géén trial gevonden waarin het effect van toevoeging van lage doses orale corticosteroiden werd onderzocht bij patiënten die al hoge doses ICS en LABA gebruikten. Wel werd één RCT gevonden naar het additieve effect van hoge doses i.m. triamcinolon bij patiënten met astma die al hoge doses ICS en LABA gebruikten¹². In dit onderzoek kregen 11 patiënten een i.m. injectie met 120 mg van het depotpreparaat triamcinolon, en 11 patiënten een injectie met placebo. Van de 11 patiënten die triamcinolon toegediend kregen, stonden vier al op onderhoudsbehandeling met lage doseringen prednisolon. De primaire uitkomstparameter in dit onderzoek was het percentage eosinofielen in het bloed. Secundaire uitkomsten waren o.a. dyspnoescore (BORG-score), astmasymptomen en gebruik van “rescue medicatie”. Naast eosinofielen in sputum waren rescue medicatie, BORG score en FEV1 significant verschillend tussen behandeling met triamcinolon en placebo.

Daarnaast hebben we in de periode vóór 1960 een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trial gevonden die het effect van orale corticosteroiden vergeleek met placebo bij patiënten die alleen bronchusverwijders, maar geen ICS gebruikten¹³. Deze trial liet een gunstig effect zien van dagelijks laag gedoseerde systemische corticosteroiden (25-50 mg cortison/dag) op astmacontrole ten opzichte van placebo tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Dit gunstige effect was echter niet meer verschillend van placebo na 3 maanden behandeling.

Ook hebben wij publicaties gevonden in de periode van 1960-1990 waarin lage doseringen orale corticosteroiden vergeleken werden met ICS. Een Cochrane review van deze trials is beschreven door Mash BRJ et al, voor het laatst geupdated in 2009¹⁴. In deze review worden 6 RCT's beschreven waaruit blijkt dat 7,5-10 mg/dag prednisolon even effectief is als 300-2000 mcg/dag ICS. Ten opzichte van prednisolon “om de dag” gedoseerd (tot 60 mg) zijn ICS in alle doseringen effectiever.

Conclusies

Low	Er zijn aanwijzingen dat astmacontrole verbetert wanneer patiënten met ernstig astma behandeld worden met systemische corticosteroiden, toegevoegd aan hoog gedoseerde inhalaticorticosteroiden en bronchusverwijders. <i>Bronnen (A. ten Brinke, 2004)</i>
------------	--

Low	Er zijn aanwijzingen dat het extrafijne inhalaticorticosteroid ciclesonide een oraal corticosteroid-sparend effect heeft bij patiënten met ernstig astma die al behandeld worden met hoge doses niet extrafijne inhalaticorticosteroiden en langwerkende bronchusverwijders <i>Bronnen (Bateman E, 2006)</i>
------------	---

Overwegingen

De plaats van ultrahoge doseringen ICS, toevoeging van extrafijne ICS dan wel toevoeging van lage doses orale corticosteroiden bij astmapatiënten die al met hoge doses niet extrafijne ICS behandeld worden, maar desondanks geen gecontroleerde ziekte hebben, staat niet vast. Er zijn geen trials met deze specifieke vraagstelling verricht, en de vraag is of dergelijke trials er ooit zullen komen. Daarom

is de mening van experts in dezen zeer belangrijk. Uit de beschikbare gegevens kan afgeleid worden dat verder ophogen van ICS een oraal corticosteroïd-sparend effect heeft, maar dat dit gepaard gaat met systemische beschikbaarheid en bijniersuppressie. Deze bijniersuppressie lijkt minder ernstig te zijn bij de pro-drug ciclesonide bestaande uit extrafijne deeltjes, dan bij de overige ICS.

Toevoeging van systemische corticosteroïden bij een subgroep van patiënten met persistente eosinofilie verbetert de astmacontrole¹². Patsky heeft laten zien dat de aanwezigheid van eosinofiele granulocyten in het sputum voorspellend is voor een goede respons op corticosteroiden¹⁵. Het verdient daarom aanbeveling om eerst eosinofilie in bloed ($> 450 \times 10^6/L$)¹⁶ of sputum ($\geq 3\%$) aan te tonen vooraleer systemische corticosteroïden te starten.

Gezien de te verwachten bijwerkingen van systemische corticosteroïden (zie onder), moet gestreefd worden naar een zo laag mogelijke dosering. Internetapplicaties kunnen behulpzaam zijn bij het titreren van de dosis¹⁷. In de praktijk komt de behandeling bij de meeste patiënten neer op 5-15 mg/dag prednisolonequivalent.

Veiligheid

Systemische beschikbaarheid van corticosteroïden. Aangezien hoge doseringen ICS (> 1000 mcg/dag fluticasonequivalent) en ook lage doseringen orale corticosteroïden bij chronisch gebruik gepaard kunnen gaan met veelvuldige en ernstige bijwerkingen op de lange termijn, zoals osteoporose, bijnierinsufficiëntie, hypertensie, diabetes mellitus, cataract, gewichtstoename, gevoeligheid voor infecties en atrofie van de huid, dient dit aspect zwaar meegewogen te worden bij de aanbeveling. Studies naar bijwerkingen van chronisch, laag gedoseerde orale corticosteroïden bij patiënten die al hoge doses ICS gebruiken zijn nooit gedaan. Lange-termijn effecten van langdurig laag gedoseerde orale corticosteroïden zijn wel beschreven bij andere aandoeningen, zoals reumatoïde artritis¹⁸. Extrapolatie van deze data is echter lastig, aangezien deze ziekte anders interfereert met de bijwerkingen, en omdat veel bijwerkingen ook leeftijdsgebonden zijn. In de BTTA (Anonymous, 1975)¹⁹ meldde 30% van de patiënten bijwerkingen zoals vochtretentie, misselijkheid, een cushingoïd uiterlijk en gewichtstoename bij een dagdosis van 5 mg prednison, en geen enkele bijwerking van inhalatietherapie. Andere studies hebben aangetoond dat er een 13.6 % reductie in totaal lichaamscalcium plaatsvindt bij astmapatiënten die gemiddeld 6.8 mg prednison kregen gedurende gemiddeld 12.5 jaar, wat het fractuurrisico verhoogt²⁰.

Inhalatiecorticosteroïden. ICS hebben ook systemische bijwerkingen. Toogood vond dat het systemisch effect van 1000 mcg/dag budesonide overeenkwam met een equivalent van 9.2 mg/dag prednisolon, wanneer gekeken werd naar serum cortisol en het aantal eosinofielen in het perifere bloed²¹. Dit werd bevestigd door Wilson, die vond dat de cortisolsuppressie door fluticason 1000 mcg/dag ongeveer overeenkwam met die door 8.5 mg/dag oraal prednison²².

Indicatiestelling

Indicatiestelling voor onderhoudsbehandeling met systemische corticosteroïden dient bij voorkeur plaats te vinden in of in nauw overleg met een centrum met expertise in het behandelen van patiënten met ernstig astma.

Aanbevelingen

Een proefbehandeling met ultrahoge doseringen ciclesonide gedurende drie maanden valt te overwegen bij astmapatiënten bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks hoog gedoseerde niet extrafijne inhalaticorticosteroiden en langwerkende bronchusverwijders.

Onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden valt te overwegen bij astmapatiënten bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks hoog gedoseerde (extrafijne) inhalaticorticosteroiden en bronchusverwijders.

Onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden dient, bij voorkeur na indicatiestelling in of in nauw overleg met een expertisecentrum voor ernstig astma, alleen gegeven te worden aan patiënten, bij wie ondanks behandeling met hoge dosis inhalaticorticosteroiden een persisterende eosinofiele inflammatie in de luchtwegen is aangetoond.

Gezien de korte en lange termijn bijwerkingen van systemische corticosteroiden moet gestreefd worden naar de laagst mogelijke dosis waarmee het astma onder controle gehouden kan worden. Ook moet de patiënt regelmatig op bijwerkingen gecontroleerd worden.

4.2.1.5 Macroliden

Wanneer sprake is van ongecontroleerd astma ondanks het gebruik van hoog gedoseerde ICS (≥ 1000 mcg fluticasonequivalent/dag) en LABA, vormen macroliden een potentiële aanvullende therapeutische optie. Naast de antimicrobiële werking tegen microorganismen zoals *Chlamydia pneumoniae* en *Mycoplasma pneumoniae* zijn van deze groep geneesmiddelen diverse immunomodulerende effecten beschreven¹.

Samenvatting van de literatuur

Er 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. Voor troleandomycine is in 2001 een Cochrane review verschenen². Hierin wordt vermeld dat er 3 goede RCT's zijn uitgevoerd met troleandomycine. Twee van deze trials zijn gedaan bij kinderen met ernstig astma en worden hier derhalve buiten beschouwing gelaten. In de studie van Nelson³ werd bij volwassen patiënten met een prednison afhankelijk astma gedurende 1 jaar troleandomycine gegeven versus placebo. De primaire uitkomstparameter was de mate van reductie van de dosis orale corticosteroiden. Er werd geen significant verschil gevonden in steroïd-reductie tussen beide groepen. De astmacontrole (niet gemeten met de ACQ) liet eveneens geen verschil zien. In 2005 verscheen een Cochrane review, waarin ook de overige macroliden worden besproken⁴. Daarnaast is recent een aantal overzichtsartikelen gepubliceerd, waarin de diverse studies over de effecten van macroliden bij astma worden samengevat^{5,6}. Uit deze overzichten blijkt dat, behoudens bovengenoemd onderzoek van Nelson³ slechts één studie is verricht bij een populatie volwassen patiënten met ernstig astma en onderhoudsbehandeling met een hoge dosis ICS⁷. De belangrijkste resultaten van deze studies^{3,7} zijn weergegeven in de GRADE-tabel (zie bijlage 2). De studie van Simpson et al.⁷ laat zien dat behandeling met 2 x daags 500mg clarithromycine gedurende 8 weken bij patiënten met ernstig astma leidt tot een significante afname van IL-8 en neutrofiel elastase in het sputum, echter zonder statistisch significant verschil t.o.v. de controlegroep. Ook de AQLQ, ACQ en FEV₁, secundaire

uitkomstparameters in deze studie, lieten t.o.v. placebo geen veranderingen zien. In een aantal studies, die niet voldoen aan de criteria voor beoordeling in dit overzicht, wordt melding gemaakt van een significante en klinisch relevante verbetering in astmacontrole en longfunctie bij een subgroep patiënten met een door middel van PCR aangetoonde infectie met *Chlamydia pneumoniae* of *Mycoplasma pneumoniae*^{8,9}.

Conclusie

moderate	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat behandeling met macroliden de kwaliteit van leven (gemeten met AQLQ) verbetert bij patiënten met ernstig astma. Ook is er geen bewijs voor verbetering van astmacontrole (gemeten met ACQ) of steroidreductie door macroliden. <i>Bronnen (Simpson 2008, Nelson 1993)</i>
-----------------	---

Overwegingen

Er zijn onvoldoende argumenten om bij patiënten, die niet goed te stabiliseren zijn met hoge doses ICS en LABA, macroliden als standaardtherapie aan de behandeling toe te voegen. Niettemin kan overwogen worden bij subgroepen patiënten een proefbehandeling van 8 weken te geven (b.v. clarithromycine 2 dd 500 mg). Dit geldt met name voor patiënten met een niet-eosinofiele luchtwegontsteking.

Indien na de proefbehandeling geen verbetering van minimaal een half punt op de ACQ wordt gezien, wordt aangeraden de therapie te staken. Macroliden kunnen geringe, reversibele bijwerkingen hebben, m.n. in de vorm van gastro-intestinale klachten of gehoorsverlies. Daarnaast is het van groot belang te letten op interacties tussen macroliden en een aantal andere geneesmiddelen. Tevens dient men rekening te houden met resistentie ontwikkeling. De kosten van behandeling zijn relatief gering.

Indicatiestelling

In individuele patiënten met kenmerken, zoals hierboven omschreven, kan een proefbehandeling met macroliden worden overwogen gedurende 8 weken. Indien geen verbetering van minimaal een half punt op ACQ wordt gezien, wordt aangeraden de therapie te staken.

Aanbeveling

Macroliden worden niet aanbevolen als standaard aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma.

Bij patiënten met niet-eosinofiele luchtweg inflammatie kan proefbehandeling met een macrolide gedurende 8 weken worden overwogen.

4.2.1.6 Anti-IgE

Omalizumab is een met behulp van recombinant-DNA-technologie ontwikkeld gehumaniseerd monoclonaal antilichaam, dat zich selectief bindt aan humaan IgE en daarmee de binding van IgE aan de FcεRI receptoren op mestcellen en basofiele leukocyten blokkeert. Er treedt een snelle reductie op van vrij IgE, waardoor minder IgE beschikbaar komt voor receptorbinding, hetgeen leidt tot downregulatie van de FcεRI receptoren op ontstekingscellen, zoals mestcellen, basofielen en dendritische cellen. Remming van de binding tussen IgE en receptoren reduceert de activatie van deze cellen en daarmee het vrijkomen van ontstekingsmediatoren. Behandeling met omalizumab is een optie voor patiënten met IgE-gemedieerd astma. In Europa is het middel geregistreerd voor behandeling van patiënten met allergisch astma en IgE-waarden tussen 30 en 1500 IE/ml, van wie het astma onvoldoende gecontroleerd is (ACQ >1.5 of ≥ 2 exacerbaties/ jaar) ondanks behandeling met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (ICS) en een langwerkende β2-agonist (LABA).

Samenvatting van de literatuur

Een literatuursearch werd verricht in de databases van Medline, Embase en Cochrane. Twee reviews, waarin uitsluitend dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies worden besproken, dienden als basis voor de selectie van voor deze richtlijn geschikte publicaties^{1,2}. Hierbinnen werd een verdere selectie gemaakt, waarbij alleen studies werden geïnccludeerd die zijn uitgevoerd bij volwassenen met een onderhoudsdosis van ten minste 1000 mcg BDP of equivalente dosis van een ander ICS, al dan niet in combinatie met een LABA. Vier studies bleken te voldoen aan de aldus geformuleerde selectiecriteria³⁻⁶. Daarnaast werd een vijfde studie geïnccludeerd, die verscheen na publicatie van beide genoemde reviews⁷. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel, bijlage 2.

Exacerbatiefrequentie is de primaire parameter in drie studies^{4,5,7}. Holgate e.a.³ hanteren dosisreductie van ICS als belangrijkste uitkomstmaat, terwijl in de relatief kortdurende (16 weken) studie van Ohta e.a.⁶ de piekstroomwaarde 's ochtends als primaire parameter wordt gebruikt. In laatstgenoemde twee studies wordt wel een vergelijking gemaakt tussen de aantallen exacerbaties in de omalizumab- en placebogroepen.

Een consistente bevinding in alle studies is de reductie van het aantal exacerbaties in de met omalizumab behandelde patiënten. Deze reductie bereikt in de meeste studies het door de werkgroep als klinisch relevant beschouwde percentage (30%). Hanania e.a.⁷ vonden een grotere reductie (34%) bij de patiënten met uitsluitend de combinatie hoge dosis ICS/LABA dan bij patiënten, die daarnaast additieve medicatie gebruikten, anders dan orale steroïden (28%). In de kleine tevens met orale steroïden behandelde subgroep werd geen klinisch relevante reductie bereikt (5%).

Op de parameter kwaliteit van leven wordt in vier studies^{3-5,7} geen klinisch relevante verbetering (Δ AQLQ $\geq 0,5$) gevonden tussen de met omalizumab en met placebo behandelde groepen. Wel wordt in al deze studies dit afkappunt door een significant hoger percentage met omalizumab behandelde patiënten bereikt.

Op de uitkomstmaat FEV1 wordt in drie studies^{3,5,6} in de omalizumabgroep een statistisch significante verbetering gevonden, die echter niet het afkappunt voor klinische relevantie (10% van voorspelde waarde) bereikt.

Holgate e.a. vonden geen effect van omalizumab met betrekking tot de mogelijkheid de dosis orale steroïden te reduceren in een subgroep prednisonafhankelijke patiënten, zoals geanalyseerd in de Cochrane review van Walker e.a.¹ Deze uitkomstmaat is in de overige studies niet onderzocht.

Behoudens een licht verhoogde incidentie in lokale reacties ter plaatse van de injectie met omalizumab wordt in geen van deze studies een significant verschil in het vóórkomen van bijwerkingen vermeld.

Conclusies

High	<p>Omalizumab geeft op groepsniveau geen klinisch relevante verbetering van kwaliteit van leven ($\geq 0,5$ punt), gemeten met AQLQ.</p> <p><i>Bronnen (Walker (Cochrane Review 2006)) Holgate (2004), Humbert (2005), Hanania (2011))</i></p>
High	<p>Omalizumab geeft een klinisch relevante afname ($>30\%$) van het aantal exacerbaties</p> <p><i>Bronnen (Holgate (2004), Vignola (2004), Hanania (2011))</i></p>
Moderate	<p>Omalizumab geeft geen klinisch relevante verbetering in FEV1</p> <p><i>Bronnen (Vignola (2004), Humbert ((2005), Ohta (2009))</i></p>

Overwegingen

Behandeling met omalizumab bij ernstig allergisch astma kan effectief zijn, met name bij patiënten, bij wie ondanks behandeling met een combinatie hoge dosis ICS/LABA regelmatig exacerbaties optreden. In een aantal studies van goede kwaliteit is een klinisch relevante reductie in exacerbaties aangetoond. De gemelde significante verbetering van de AQLQ bereikt het niveau van klinische relevantie niet. Wel bereikt een significant hoger percentage met omalizumab behandelde patiënten een klinisch relevante verbetering.

Omdat bij een minderheid van de geïndiceerde patiënten geen respons optreedt, dient na 16 weken behandeling met omalizumab een beoordeling plaats te vinden en beslist te worden of de behandeling gecontinueerd wordt.

Hoewel behandeling met omalizumab in de hier besproken studies niet significant vaker dan placebo tot bijwerkingen aanleiding gaf, is in andere studies een aantal bijwerkingen beschreven, waaronder het optreden van anafylaxie. Daarnaast bestaat nog onzekerheid over het frequenter voorkomen van cardiale aandoeningen, pulmonale hypertensie en thrombo-embolische bijwerkingen; hieromtrent is door de FDA een waarschuwing uitgebracht⁸. 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.

Indicatiestelling

Gezien het bovenstaande is wel enige voorzichtigheid geboden en op grond hiervan en mede omdat de behandeling zeer kostbaar is, wordt geadviseerd de indicatiestelling voor behandeling met omalizumab bij voorkeur plaats te laten vinden in of in nauw overleg met een centrum met expertise in het behandelen van patiënten met ernstig astma.

Aanbevelingen

Behandeling met omalizumab dient te worden overwogen bij patiënten met ernstig allergisch astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling 2 of meer exacerbaties per jaar hebben.

De indicatiestelling voor omalizumab behandeling dient bij voorkeur plaats te vinden in of in nauw overleg met een expertisecentrum voor patiënten met ernstig astma.

4.2.1.7 Antifungale therapie

Er is in toenemende mate belangstelling voor de relatie tussen schimmels en ernstig astma. 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 recent in de literatuur tevens aandacht werd besteed aan de aandoening, die wordt gekenmerkt door ernstig astma met sensibilisatie voor één of meer schimmelsoorten zonder de voor ABPA karakteristieke eigenschappen. Voor dit astma-fenotype is de term SAFS (Severe Asthma with Fungal Sensitization) geïntroduceerd¹. 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 én ABPA worden samengevat². In deze review worden 3 RCT's over dit onderwerp besproken. Op de eerste van deze studies (Shale e.a.³) 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 e.a.⁴ 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 één maal daags 200 mg itraconazol kregen. Hoewel in de itraconazol-groep een significant groter percentage (46 % t.o.v. 19% in de placebogroep) verbetering vertoonde van ten minste één 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 t.o.v. placebo gevonden.

Wark e.a.⁵ onderzochten de effecten van itraconazol (400 mg één maal daags gedurende 16 weken) bij volwassenen met astma én 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 t.o.v. placebo (n=14) een significante reductie gevonden in het aantal sputumeosinofielen, 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 t.o.v. 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 is recent een aantal reviews verschenen,^{1,6-8}. Atopie voor schimmels is geassocieerd met de ernst van

astma⁹⁻¹⁰. 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 onchomycose werd gedurende 5 maanden behandeling met fluconazol 100 mg per dag vergeleken met placebo¹¹. 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)¹². Kwaliteit van leven, gemeten met de AQLQ, was in dit onderzoek de primaire uitkomstmaat. In de actief behandelde groep werd t.o.v. 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.

Conclusies

Low	Behandeling met itraconazol (400 mg/dag) leidt bij patiënten met ernstig astma, gepaard gaande met ABPA, tot een reductie in sputumeosinofilie en een afname van exacerbaties zonder verbetering van FEV ₁ . <i>Bronnen (Wark, 2004)</i>
Low	Bij patiënten met SAFS zonder aanwijzingen voor ABPA geeft behandeling met itraconazol een toename in kwaliteit van leven zonder verbetering van FEV ₁ . De verbetering in AQLQ verdwijnt na staken van de behandeling. <i>Bronnen (Denning, 2009)</i>

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 20-25% gesensibiliseerd voor één of meer schimmelspecies en sensibilisatie gaat gepaard met ernstiger vormen van astma¹. 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 optreden¹³. 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 verschijnselen¹⁴ 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 patiënten². Of de toegevoegde waarde van antifungale therapie bij SAFS opweegt tegen de potentiële bijwerkingen zal in aanvullende studies moeten worden bewezen, alvorens hierover een goed onderbouwde aanbeveling te kunnen doen.

Aanbevelingen

Antifungale therapie met itraconazol kan worden overwogen bij patiënten met ernstig astma én APBA met frequente (≥ 2 /jaar) exacerbaties, waarvoor behandeling met (ophogen van) systemische steroïden noodzakelijk is.

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

4.2.1.8 Steroïd-sparende behandeling

Bij ernstig astma is soms een chronische behandeling met orale corticosteroïden (OCS) onvermijdelijk. Gezien de bijwerkingen die dit met zich meebrengt bestaat sinds vele jaren interesse voor andere vormen van anti-inflammatoire, dan wel immunosuppressieve behandeling teneinde reductie van de dosering steroïden mogelijk te maken. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de medicamenten, die in dit verband zijn onderzocht.

Daartoe werd een literatuursearch verricht in de databases Pubmed en Embase voor de volgende geneesmiddelen:

- Azathioprine
- Chloroquine
- Colchicine
- Dapsone
- Ciclosporine
- Methotrexaat
- Goud
- Intraveneuze Immunoglobulinen (IVIG)
- Lidocaïne

Samenvatting van de literatuur

1. Azathioprine, Chloroquine, Colchicine en Dapsone

Deze middelen worden gezamenlijk besproken, omdat beschikbare Cochrane reviews¹⁻⁴ aangeven dat er te weinig te includeren studies en/of te weinig onderzochte proefpersonen en/of onvoldoende resultaten met betrekking tot bovengenoemde uitkomstparameters voorhanden zijn om een gewogen oordeel te kunnen geven.

Conclusie

N.v.t.	Op dit moment is onvoldoende bewijs voorhanden om het gebruik van deze middelen als steroïd sparende therapie bij ernstig astma af te raden of te ondersteunen.
---------------	---

Bronnen (Dean 2004, Dean 2003, Dewey 2002)

Aanbeveling

Met betrekking tot het gebruik van Azathioprine, Chloroquine, Colchicine en Dapsone als steroïd-sparende medicatie kan geen aanbeveling worden gegeven, omdat voldoende wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt.

II. Ciclosporine

Aan ciclosporine als mogelijk steroïd-sparend geneesmiddel bij astma is een Cochrane review gewijd⁵. Er werden drie studies gevonden, die voldoen aan bovengenoemde criteria⁶⁻⁸. Een Engelse studie liet een significante en klinisch relevante toename zien van 10,5% van de voorspelde waarde in FEV₁ en een afname van 48% in exacerbatiefrequentie bij gelijk blijvende dosis prednisolon⁶ en in een volgende studie van dezelfde onderzoeksgroep kon een dosisreductie van 6,5 mg prednisolon tegenover 2,5 mg in de controlegroep worden bewerkstelligd⁷. Een Pools onderzoek in een vergelijkbare groep patiënten liet geen klinisch relevant verschil zien in dosisreductie prednisolon en andere astmaparameters⁸.

In de drie genoemde studies werden bij een aantal patiënten de bekende bijwerkingen van ciclosporine (nefrotoxiciteit, hypertensie, hypertrichosis) gezien.

Gezien de inconsistentie van de resultaten uit deze studies en het bijwerkingenprofiel van ciclosporine kan het routinematig gebruik van dit middel bij patiënten met prednisolon afhankelijk astma niet worden aanbevolen. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel (zie bijlage 2).

Conclusie

Low	Er is van ciclosporine een gering steroïd-sparend effect en verbetering van longfunctie aangetoond in een tweetal studies en geen effect in een derde onderzoek. <i>Bronnen (Evans, 2001, Alexander 1992, Lock 1996, Nizankowska 1995.)</i>
------------	--

Aanbeveling

Het gebruik van ciclosporine als steroïd-sparend geneesmiddel verdient geen aanbeveling gezien de balans tussen de geringe werkzaamheid op de parameters steroïd-reductie/verbetering in FEV₁ en het bijwerkingenprofiel van dit medicament.

III. Goudpreparaten

In een review met een meta-analyse⁹ over de mogelijke steroïd-sparende effecten van goud worden drie studies besproken, die voldoen aan de criteria voor inclusie in dit overzicht. 376 patiënten werden ten behoeve van deze studies gerecruteerd; van 311 patiënten kon analyse van de gegevens plaatsvinden. Een oude studie van Klaustermeyer¹⁰ werd verricht bij een klein aantal patiënten (n=10), van wie slechts de helft een ICS gebruikte en er ook nog 3 uitvielen. Bij 5 van 8 patiënten werd effect in de zin van steroïd-reductie aangetoond, zonder effect op andere parameters. In een Nederlandse studie bij patiënten met astma, dat door de auteurs als matig ernstig wordt gekwalificeerd, maar voldoet aan de in deze richtlijn beschreven criteria voor ernstig astma, werd een significante en klinisch relevante steroïd-reductie bereikt in de met goud behandelde groep bij

gelijktijdige verbetering van de FEV₁¹¹. Ook in een grotere studie (275 patiënten geanalyseerd op “intention to treat” basis) kon bij het merendeel van de patiënten de steroïd dosis worden teruggebracht in de met goud behandelde groep, het meest uitgesproken in de subgroep met een aanvangsdosering tussen 10 en 19 mg prednison per dag¹². Bijwerkingen, met name gastro-intestinale klachten en eczeem, kwamen significant vaker voor in de met goud behandelde patiënten, maar dit gold niet voor proteïnurie.

Hoewel in alle in de meta-analyse opgenomen studies een steroïd-sparend effect van goud werd gevonden, moeten de resultaten met terughoudendheid worden geïnterpreteerd. Bij één studie¹⁰ is sprake van imprecisie en in de drie vermelde studies bestaat inconsistentie m.b.t. het gebruik van inhalatiesteroïden, de onderhoudsdosis prednison, pogingen tot steroïd-reductie in de run-in fase en vermelding van de mate van dosisreductie, die kon worden bewerkstelligd. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel (zie bijlage 2).

Conclusie

Low	Behandeling met goudpreparaten leidt tot een geringe reductie in steroïd dosering bij patiënten met ernstig astma. De klinische relevantie hiervan is niet overtuigend <i>Bronnen (Evans 2001, Klaustermayer 1987, Nierop 1992, Bernstein 1996)</i>
------------	--

Aanbeveling

Behandeling met goudpreparaten valt te overwegen bij patiënten met ernstig astma, die een onderhoudsbehandeling prednison gebruiken en hiervan veel bijwerkingen ondervinden. In verband met mogelijke bijwerkingen van goud is zorgvuldige follow-up geïndiceerd en dient deze behandeling bij voorkeur plaats te vinden in of in nauw overleg met ernstig astma expertisecentra.

IV Methotrexaat (MTX)

Er zijn drie reviews over het gebruik van methotrexaat bij ernstig astma beschikbaar, waarvan de Cochrane review (met meta-analyse) de meest uitgebreide informatie bevat¹³⁻¹⁵. Na de laatste update van deze review in 2004 is nog één dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie verschenen, die is opgenomen in de reeks studies, die voor beoordeling in aanmerking komen¹⁶. Laatstgenoemde studie is toegevoegd aan de 10 RTC's¹⁷⁻²⁶, die in de Cochrane review zijn opgenomen. De GRADE tabel omvat deze 11 studies. In 6 studies werd een significante reductie van OCS bereikt, in één studie was dit alleen het geval tijdens de run-out fase, en in 4 studies werd geen verschil gevonden tussen MTX en placebo. In 4 van de 6 positieve studies is sprake van suboptimaal gebruik van ICS of ontbreken data hieromtrent. Meta-analyse van de 10 studies in de Cochrane review¹⁵ laat een reductie van 4,1 mg/dag OCS zien voor de parallel uitgevoerde studies en van 2,9 mg voor de cross-over studies. Bij optimaal gebruik van ICS is de reductie van OCS 4,0 mg/dag, terwijl bij suboptimale of onbekende dosis ICS een reductie van 2,0 mg/dag wordt gevonden. In de studies, waar een beoordeling van longfunctiegegevens mogelijk is, werd geen verschil in FEV₁ tussen MTX en placebo gevonden. Voor de andere in deze richtlijn opgenomen parameters worden geen gegevens vermeld. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel (zie bijlage 2).

Overwegingen

Bijwerkingen komen significant vaker voor in de MTX groep met een OR van 6,9 (95% CI 3,1-15,5) in het voordeel van placebo. Hepatotoxiciteit werd gezien bij 26 van 141 patiënten in de MTX-groep en bij 2 van 134 in de placebogroep. Ook misselijkheid en andere gastro-intestinale bijwerkingen, stomatitis en alopecia werden bij MTX vaker gezien. De hier vermelde studies zijn op een aantal punten inconsistent. Met name met betrekking tot steroïd-reductie in de run-in fase, het gebruik van ICS, de dosering en toedieningswijze van MTX, de dosis en duur van OCS-gebruik, de opzet van de studie en de duur van het onderzoek bestaan soms aanzienlijke verschillen.

Indicatiestelling

Behandeling met MTX dient uitsluitend plaats te vinden in of in nauw overleg met expertisecentra met een multidisciplinair ernstig astma team. Binnen het centrum dient kennis van en ervaring met het gebruik van steroïd-sparende anti-inflammatoire therapie aanwezig te zijn.

Conclusie

High	Behandeling met methotrexaat één maal wekelijks bij volwassenen met ernstig astma, die onderhoudsbehandeling met OCS nodig hebben, leidt tot een geringe reductie van de benodigde dosis OCS. Het voordeel hiervan moet worden afgezet tegen de mogelijke bijwerkingen van langdurige behandeling met methotrexaat. <i>Bronnen (H Davies 2000, R Comet 2006)</i>
-------------	---

Aanbeveling

Behandeling met methotrexaat kan overwogen worden bij patiënten met ernstig astma, die een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden nodig hebben en hiervan veel bijwerkingen ondervinden.

Gezien de potentiële bijwerkingen van methotrexaat dient deze behandeling uitsluitend plaats te vinden in of in nauw overleg met ernstig astma expertise centra

V Intraveneuze Immunoglobulinen (IVIg)

Twee placebo-gecontroleerde studies, waarin de effecten van de toediening van IVIg bij patiënten met ernstig, steroïd-afhankelijk astma werden bestudeerd, werden gevonden^{27,28}. Eén studie²⁸ omvat vooral kinderen en adolescenten (gemiddelde leeftijd 17,3 jaar, spreiding 5-35 jaar), de tweede²⁷ zowel kinderen als volwassenen (gemiddelde leeftijd 40 jaar, spreiding 7-66 jaar). Kishiyama e.a.²⁷ vergeleken twee doseringen IVIg (resp. 1 en 2 gram/kg/maand) met placebo. Er werden geen significante verschillen gevonden in de parameters steroïd-reductie, longfunctie en exacerbatiefrequentie. De studie werd voortijdig beëindigd i.v.m. het uitblijven van positieve effecten en het optreden van bijwerkingen, m.n. aseptische meningitis, in de hoog gedoseerde IVIg-groep. In de studie van Salmun²⁸ werd tijdens behandeling met IVIg t.o.v. placebo alleen een significante reductie in OCS bereikt in een subgroep patiënten met een hoge dosis prednison bij de start van het onderzoek. Over het gebruik van ICS zijn beide studies onduidelijk. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel (zie bijlage 2).

Conclusie

n.v.t.	Er is onvoldoende onderzoek bij volwassenen met ernstig, steroïd afhankelijk astma om de effecten van IVIG te kunnen beoordelen. <i>Bronnen (Kishiyama 1999, Salmun 1999.)</i>
---------------	---

Aanbeveling

Er is onvoldoende bewijs om een aanbeveling te doen omtrent het gebruik van IVIG bij volwassenen met ernstig astma, die onderhoudsmedicatie met OCS nodig hebben.

VI Lidocaïne

Van lidocaïne is gesuggereerd dat dit geneesmiddel, toegediend per verneveling, een steroïd-sparend effect zou hebben bij kinderen²⁹ en volwassenen³⁰ met ernstig steroïd-afhankelijk astma. Deze suggestie berustte echter op open-label studies bij een beperkt aantal patiënten. In een RCT bij patiënten met licht tot matig ernstig astma met variabele doseringen ICS bleef in de met lidocaïne behandelde groep het astma stabiel na staken van de inhalatiesteroïden, dit in tegenstelling tot de placebogroep³¹. Dit gunstige effect kon niet worden bevestigd in een grotere RCT van Abuan e.a.³² In deze studie werden tussen lidocaïne en placebo geen verschillen gevonden in FEV₁, symptoomscores en kwaliteit van leven bij patiënten met licht tot matig ernstig astma. De onderzoekspopulatie in laatstgenoemde studie bevatte tevens een relatief grote groep (n=118) patiënten met een ernstig steroïd-afhankelijk astma. Primaire uitkomstmaat in deze subpopulatie was reductie van orale steroïden (gemiddelde aanvangsdosis prednison 11,4 mg in placebogroep en 11,9 mg/dag in lidocaïne groep). Er kon geen prednison-sparend effect van lidocaïne worden aangetoond. Binnen de placebogroep bereikte zelfs een significant hoger percentage patiënten een reductie van $\geq 50\%$ van de uitgangsdosis. Op de secundaire uitkomstmaten FEV₁, symptoomscores en kwaliteit van leven werden geen verschillen tussen lidocaïne en placebo gevonden. Het uitblijven van de mogelijkheid prednison te reduceren werd bevestigd in een kleine double-dummy, crossover studie bij steroïd-afhankelijke patiënten met aangetoonde sputumeosinofilie³³. Dit onderzoek werd voortijdig afgebroken i.v.m. exacerbaties en bijwerkingen in de lidocaïne groep.

Conclusie

Low	Lidocaïne per inhalatie geeft bij patiënten met ernstig steroïd-afhankelijk astma t.o.v placebo geen verbetering op de uitkomstmaten steroïd-reductie, longfunctie, symptomen en kwaliteit van leven. <i>Bronnen (Abuan 2010, Duong 2008)</i>
------------	--

Het gebruik van lidocaïne per inhalatie als aanvullende behandeling bij ernstig astma wordt niet aanbevolen.

4.2.2 Longrevalidatie

Bij COPD zijn gunstige effecten beschreven van “multicomponent” longrevalidatie op een aantal uitkomstparameters, zoals inspanningsvermogen, dyspneu en ziekte-specifieke kwaliteit van leven. Om inzicht te krijgen of dit ook het geval is bij ernstig astma werd dienaangaande een literatuursearch in de databases van Medline, Embase en Cochrane uitgevoerd. Hoewel geen RCT's zijn gevonden naar de effecten van longrevalidatie bij ernstig astma, is wel een aantal reviews en meta-analyses gepubliceerd over de verschillende therapeutische modules, die bij revalidatie veelal worden gebruikt. Hieronder wordt een kort overzicht gegeven van deze reviews voor respectievelijk inspanningstraining, educatie/zelfmanagement en ademhalingsoefeningen/yoga.

Inspanningstraining

Inspanningstraining is een belangrijk en wetenschappelijk goed onderbouwd onderdeel van longrevalidatie bij patiënten met COPD. Bij volwassenen met astma zijn over dit onderwerp veel minder gegevens beschikbaar. Een aantal studies naar de effecten van inspanningstraining bij astma is samengevat in twee recente reviews^{1,2}. Het merendeel van deze studies is verricht bij kinderen en adolescenten en/of bij patiënten met licht tot matig ernstig astma. Twee RCT's zijn in het kader van deze richtlijn het vermelden waard.

Mendes e.a. onderzochten de invloed van inspanningstraining, toegevoegd aan ademhalingsoefeningen en educatie, bij 101 volwassenen (20-50 jaar) met “matig ernstig en ernstig” astma³. De patiënten waren echter stabiel bij een gemiddelde dagdosis van 800 mcg budesonide en voldeden derhalve niet aan de definitie “ernstig astma”, zoals in deze richtlijn gehanteerd. In de trainingsgroep werd t.o.v. de controlegroep, die uitsluitend ademhalingstherapie en educatie kreeg, een significante verbetering in HRQoL gevonden. Deze werd niet gemeten met de AQLQ en niet vermeld wordt of de afkapwaarde voor klinische relevantie wordt gehaald.

Turner e.a.⁴ beschrijven de effecten van een 6 weken durend trainingsprogramma bij oudere astmapatiënten 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 basale ACQ van 1,7 bij gebruik van een onbekende dosis ICS. T.o.v. de controlegroep werd in de trainingsgroep een significante en klinisch relevante ($\geq 0,5$ punt toename op de AQLQ) verbetering in kwaliteit van leven gevonden. De astmacontrole, gemeten met de ACQ, veranderde niet. De 6-minuten looptest nam significant toe binnen de trainingsgroep en niet binnen de controlegroep, maar tussen beide groepen was het verschil niet significant.

Educatie/Zelfmanagement

Studies naar de effecten van zelfmanagement-training zijn samengevat in een Cochrane Review⁵. Hoewel in enkele van de in deze review opgenomen studies patiënten zijn geïnccludeerd, van wie het astma als matig tot ernstig omschreven wordt, ontbreekt een RCT bij een groep patiënten met ernstig astma, zoals gedefinieerd in deze richtlijn. Dit is begrijpelijk, aangezien in deze definitie is opgenomen, dat zelfmanagement en therapietrouw geoptimaliseerd dienen te zijn. Bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma, bij wie dit nog niet het geval is, leidt educatie met zelfmanagement-training tot een significante en klinisch

relevante reductie in ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken, een significante, maar klinisch niet relevante verbetering van kwaliteit van leven (toename op AQLQ 0,29 punt)⁵, zonder aantoonbare verandering in longfunctieparameters.

Ademhalingsoefeningen/Yoga

Zeven studies betreffende ademhalingstherapie zijn samengevat in een Cochrane review⁶. Daarbij worden geen studies vermeld, die betrekking hebben op patiënten met ernstig astma. In een overzichtsartikel over de effecten van Yoga⁷ worden zes RCT's vermeld, waarvan er één verricht is bij patiënten, die onder aanzienlijke doses ICS (>1500 µg BDP) een hoge klachtenscore hadden⁸. In deze studie werd in de Yoga-groep t.o.v. de controlegroep een voorbijgaande, significante verbetering in PD₂₀ methacholine gevonden zonder significante verbetering in klachtenscore en AQLQ.

Conclusies

n.v.t.	Er zijn geen goed uitgevoerde RCT's met betrekking tot de effecten van "multicomponent" longrevalidatie bij patiënten met ernstig astma.
Low	Inspanningstraining bij patiënten met matig-ernstig astma en (deels) irreversibel longfunctieverlies resulteert in een klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven. <i>Bronnen (Turner, 2011)</i>

Overwegingen

Het is niet ongebruikelijk patiënten met astma deel te laten nemen aan revalidatieprogramma's, zoals die worden ingezet bij de behandeling van COPD-patiënten. Hoewel solide wetenschappelijke onderbouwing voor de waarde hiervan bij ernstig astma ontbreekt, zijn er wel aanwijzingen dat met name inspanningstraining bij patiënten met beperkingen en participatieproblemen zinvol kan zijn. Alvorens patiënten deel te laten nemen aan een trainingsprogramma is een zorgvuldige analyse met afweging van voor- en nadelen geïndiceerd. Daarnaast is deskundige begeleiding bij uitstek van belang, wanneer het gaat om patiënten met ernstig astma. Wanneer aan deze voorwaarden wordt voldaan en er geen contra-indicaties bestaan, kan een behandeling gericht op het vergroten van de inspanningstolerantie leiden tot verbetering van kwaliteit van leven. Bij poliklinische uitvoering van het programma zijn de kosten niet zeer hoog.

Aanbeveling

Longrevalidatie wordt niet aangeraden als standaard aanvullende behandeling bij patiënten met ernstig astma, maar dient te worden overwogen bij suboptimaal zelfmanagement en/of disproportionele problemen op het gebied van activiteiten en participatie.

4.2.3 Hooggebergte

Hooggebergtebehandeling wordt al meer dan een eeuw toegepast als therapeutische modaliteit bij astma en er is een grote hoeveelheid literatuur voorhanden over de mogelijke positieve effecten van verblijf in het hooggebergte bij kinderen met allergisch ernstig astma, recent samengevat door Rijssenbeek-Nouwens en Bel¹.

Samenvatting van de literatuur

Er zijn geen gecontroleerde, gerandomiseerde studies beschikbaar, waarin het effect van hooggebergtebehandeling bij volwassenen met ernstig astma, zoals gedefinieerd in deze richtlijn, is onderzocht. Eén gecontroleerde niet-gerandomiseerde studie is verricht bij adolescenten met ernstig astma. Hierin werd een significante en klinisch relevante verbetering gevonden op diverse uitkomstparameters zoals kwaliteit van leven, bronchiale hyperreactiviteit, en eosinofiele cellen in geïnduceerd sputum bij de patiënten die zes weken in het hooggebergte verbleven ten opzichte van controlepatiënten die op zee niveau verbleven². Daarnaast is een prospectieve, observationele studie bij 137 volwassenen met ernstig astma gepubliceerd, waarin na 12 weken behandeling in het hooggebergte klinisch relevante verbetering werd gevonden in ACQ (-1,5 punt) , AQLQ (+1,5 punt), prednisongebruik (-21%), inspanningstolerantie (+120 m in 6 minuten looptest) en inflammatoire parameters (FeNO -9 ppb)³. Een mogelijk positief effect van het hooggebergte leek zich in deze en een andere studie niet te beperken tot patiënten met huisstofmijtenallergie, gezien het feit dat in beide studies geen verschillen werden gevonden tussen patiënten met en zonder allergie^{3,4}. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel (zie bijlage 2).

Conclusies

N.v.t.	De effecten van hooggebergtebehandeling bij volwassen patiënten met ernstig astma zijn tot nu toe niet in gecontroleerde en gerandomiseerde studies onderzocht.
---------------	---

Overwegingen

Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de meerwaarde van hooggebergtebehandeling voor volwassenen met ernstig astma is gewenst, aangezien het een effectieve behandeling lijkt te zijn zonder schadelijke bijwerkingen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat hooggebergtebehandeling een “carry-over effect” heeft na terugkeer van de patiënten op zeeniveau². Tot op heden is niet duidelijk welk astma fenotype het beste reageert op hooggebergtebehandeling. Het oude adagium dat alleen patiënten met huisstofmijt-allergisch astma profiteren van deze behandeloptie kan als achterhaald worden beschouwd, omdat de positieve resultaten van hooggebergtebehandeling tussen allergische en niet-allergische patiënten niet verschillen^{3,4}.

Indicatiestelling

Aangezien langdurige klinische behandeling in een astmacentrum in het hooggebergte een ingrijpende en kostbare behandeloptie is, wordt het door de leden van de werkgroep raadzaam geacht de indicatiestelling voor behandeling in het hooggebergte plaats te laten vinden in nauw overleg met een centrum met expertise in het behandelen van patiënten met ernstig astma.

Aanbevelingen

Hooggebergtebehandeling dient te worden overwogen bij patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden, en daarbij ofwel twee of meer exacerbaties per jaar hebben of gedurende ≥ 6 maanden per jaar systemische corticosteroiden nodig hebben.

De indicatiestelling voor hooggebergtebehandeling dient bij voorkeur plaats te vinden in of in nauw overleg met een expertisecentrum voor patiënten met ernstig astma.

4.2.4 Bronchiale Thermoplastiek

Bronchiale thermoplastiek is in 2006 voor het eerst geïntroduceerd als behandeling voor patiënten met astma waarbij de ziekte niet goed onder controle gebracht kan worden met de gangbare geneesmiddelen¹. De behandeling berust op het principe dat intrabronchiaal aangebrachte thermische energie de overgevoeligheid van de luchtwegen kan verminderen. Bij de procedure worden de wanden van de luchtwegen met een diameter groter dan 3mm over de hele lengte behandeld met warmte-energie (65⁰C) door middel van een bronchoscopische procedure, al of niet onder algehele anesthesie. Voor de behandeling van de beide longen zijn drie sessies noodzakelijk met een tussenpoos van 4 weken. Het precieze werkingsmechanisme van bronchiale thermoplastiek is nog steeds niet bekend, maar men veronderstelt dat de contractie van de gladde spiertjes in de luchtwegen afneemt, ofwel door een ablatie van glad spierweefsel in de luchtwegen, dan wel door uitschakeling van de zenuwgeleiding naar deze spiertjes.

Samenvatting van de literatuur

Er werden drie RCT's gevonden, waaronder één studie bij patiënten met astma van verschillende ernstgraden (AIR Trial)², en twee studies bij patiënten met ernstig astma. Eén studie waarbij bronchiale thermoplastiek vergeleken werd met reguliere zorg³, en één waarbij een sham-procedure werd gebruikt in de controlegroep (AIR2 Trial)⁴. De (niet sham-gecontroleerde) RISA studie³ liet zien dat bronchiale thermoplastiek een verbetering gaf in kwaliteit van leven en een afname in gebruik van kortwerkende bronchusverwijders. In de AIR-2 trial⁴ werd gevonden dat bronchiale thermoplastiek, gerekend vanaf 6 weken tot 1 jaar na de laatste behandelsessie, een geringe, niet klinisch relevante verbetering gaf van kwaliteit van leven. Daarnaast werd er een verbetering in secundaire uitkomstmaten gevonden in de thermoplastiek groep, te weten 31% minder astma exacerbaties en 66% minder dagen ziekteverzuim. Naast de RCT werden ook twee observationele studies gepubliceerd, maar die werden niet meegenomen in de formulering van de aanbevelingen. De belangrijkste resultaten van deze studies zijn weergegeven in de GRADE-tabel (zie bijlage 2).

Conclusies

Moderate	Bronchiale thermoplastiek heeft geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven en FEV ₁ bij patienten met ernstig astma. <i>Bronnen (Pavord 2008, Castro 2010)</i>
-----------------	--

Low	Er zijn aanwijzingen dat bronchiale thermoplastiek een reductie van exacerbatie frequentie geeft bij patiënten met ernstig astma. <i>Bronnen (Castro 2010)</i>
------------	---

Overwegingen

Sommige patiënten moesten na de procedure opgenomen worden in het ziekenhuis vanwege een astma-exacerbatie. Hoe ernstiger het astma, des te ernstiger de bijwerkingen van de behandeling. Patiënten die niet prednisonafhankelijk waren en een niet al te lage FEV₁ hadden, hoefden meestal niet opgenomen te worden na de behandeling.

Er zijn geen kosten-effect studies over bronchiale thermoplastiek in de literatuur bekend. Systematische follow-up (o.a. met CT-scan thorax) heeft tot nu toe geen bijwerkingen op lange termijn opgeleverd⁵.

Indicatiestelling

Bronchiale thermoplastiek zou overwogen kunnen worden bij de individuele patiënt met ernstige bronchiale hyperreactiviteit. Deze procedure dient alleen uitgevoerd worden in gespecialiseerde centra en bij voorkeur in studieverband.

Aanbevelingen

Bronchiale thermoplastiek behandeling wordt niet standaard aangeraden bij patiënten met ernstig astma.

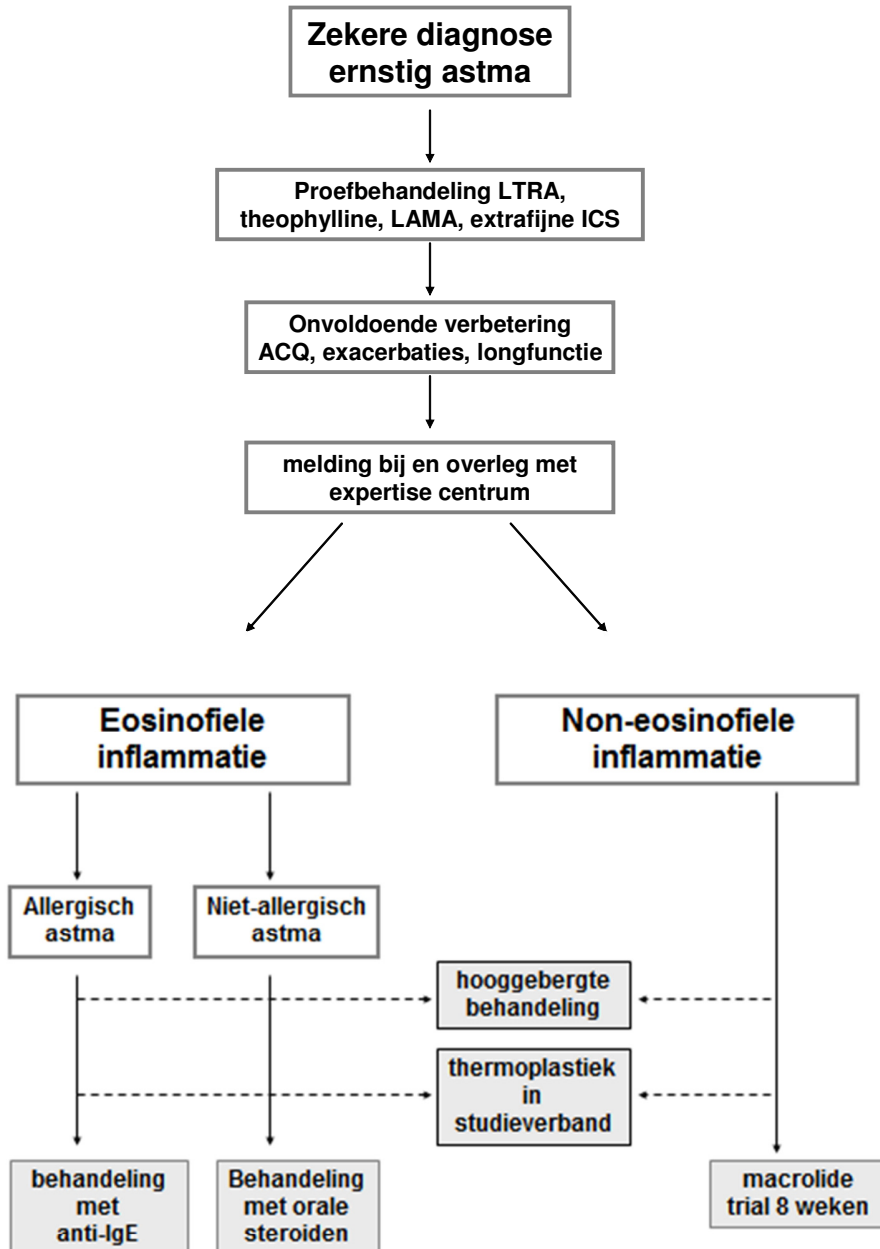
In individuele gevallen zou bronchiale thermoplastiek in gespecialiseerde centra in studieverband kunnen worden toegepast als additionele behandeling bij ernstig astma.

4.3 Conclusies betreffende behandeling

Patiënten met astma die ondanks behandeling met hoge doseringen ICS (≥ 1000 mcg/dag fluticason equivalent) in combinatie met LABA onvoldoende gecontroleerde ziekte hebben (ACQ >1.5 of ≥ 2 exacerbaties/jaar) komen in aanmerking voor aanvullende behandeling. Dit betreft in de eerste plaats theofyllines, leukotriënen-receptorantagonisten, langwerkende anticholinergica, ICS met extrafijne deeltjes of combinaties van deze middelen. Wanneer deze additionele therapieën, na een proefbehandeling van minimaal 4 weken en maximaal 1 jaar (afhankelijk van de gekozen behandeling), geen verbetering van de astmacontrole geeft (geen verbetering in ACQ van minimaal 0.5 punt, geen 30% afname van de exacerbatiefrequentie of geen 10% van voorspelde waarde verbetering van FEV₁) dient de betreffende therapie weer gestaakt te worden (zie bovenstaande tekst voor de diverse behandelopties). In dat geval is het belangrijk na te gaan welk type inflammatoir proces er in de luchtwegen gaande is d.m.v. sputuminductie en celtelling. Deze bepaling kan gedaan worden in een expertise centrum voor ernstig astma. Persisterende eosinofiele inflammatie (≥ 3 % eosinofielen in geïnduceerd sputum of $>450 \times 10^6/L$ in perifere bloed ondanks maximale inhalatie-medicatie) reageert goed op dagelijks gedoseerde systemische corticosteroiden, bij voorbeeld lage doseringen prednisolon per os. Patiënten met evidente allergie en frequente exacerbaties komen in aanmerking voor behandeling met monoclonale antilichamen tegen IgE (omalizumab). Bij non-eosinofiele inflammatie bestaat er géén indicatie voor additionele

behandeling met orale corticosteroïden. In dat geval kan een proefbehandeling met macroliden worden overwogen. Bij uitgesproken bronchiale hyperreactiviteit is bronchiale thermoplastiek in studieverband een mogelijke optie. Ongeachte het type inflammatie kan bij alle patiënten met vastgesteld ernstig astma geopteerd worden voor behandeling in het hooggebergte (Figuur 4.3)

Figuur 4.3: Stroomdiagram behandeling ernstig astma



Literatuur

4.1 Algemene behandelprincipes

1. Bel, E.H. (2004). Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.*, 10 (1), 44-50.
2. Haldar, P., Pavord, I.D., Shaw, D.E., Berry, M.A., Thomas, M., Brightling, C.E., Green, R.H. (2008). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.*, 178 (3), 218-24.
3. Moore, W.C., Meyers, D.A., Wenzel, S.E., Teague, W.G., Li, H., Li, X., National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. (2009). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.*, 181 (4), 315-23.
4. Shirtcliffe, P., Weatherall, M., Travers, J., & Beasley, R. (2011). The multiple dimensions of airways disease: targeting treatment to clinical phenotypes. *Curr Opin Pulm Med.*, 17 (2), 72-8.
5. Leckie, M.J., Brinke, A. ten, Khan, J., Diamant, Z., O'Connor, B.J., Walls, C.M., Barnes, P.J. (2000). Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 356 (9248), 2144-8.
6. Haldar, P., Brightling, C.E., Hargadon, B., Gupta, S., Monteiro, W., Sousa, A., Pavord, I.D. (2011). Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.*, 360 (10), 973-84.
7. Nair, P., Pizzichini, M.M., Kjarsgaard, M., Inman, M.D., Efthimiadis, A., Pizzichini, E., O'Byrne, P.M. (2009). Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.*, 360 (10), 985-93.
8. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-59.

4.2.1.1 Leukotriënen-receptorantagonisten(LTRA's) en

4.2.1.2 Theophylline

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, DrazenJM, FitzGerald M. et al. Global strategy for asthma management and Prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
2. Obase Y, Matsuse H, Shimoda T, Haahtela T, Kohno S. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma. *Treat Respir Med* 2005;4:325–36.

4.2.1.3 Tiotropiumbromide

1. 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.
2. 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)
3. 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.
4. 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 Dec;65(12):1118. *Thorax.* 2008 Nov;63(11):1029. *Thorax.* 2006 May;61(5):458. *Thorax.* 2006 Mar;61(3):274.
5. Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol.* 2006 Mar 8;533(1-3):36-9. Epub 2006 Feb 20. Review.
6. 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.
7. 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

4.2.1.4 Hoge dosis inhalatie corticosteroiden, extra fijne deeltjes, systemische corticosteroiden

1. Adams N, Bestall J, Jones P. Beclomethasone at different doses for chronic asthma (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002879. Review.
2. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003271. Review.
3. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003534. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD003534.
4. Ayres JG, Bateman ED, Lundbäck B, Harris TA. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. International Study Group. *Eur Respir J.* 1995 Apr;8(4):579-86.
5. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999 May 10;159(9):941-55.
6. Nelson HS, Busse WW, deBoisblanc BP, Berger WE, Noonan MJ, Webb DR, Wolford JP, Mahajan PS, Hamedani AG, Shah T, Harding SM. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Feb;103(2 Pt 1):267-75.
7. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, Weisberg SC, Pinnas J, de Boisblanc BP, Boltansky H, Pearlman D, Repsher L, Kellerman D. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Nov;152(5 Pt 1):1467-73.
8. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD007031. Review.
9. Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2006 Jun 5;7:34. Review.
10. Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest.* 2006 May;129(5):1176-87.
11. Lee DK, Fardon TC, Bates CE, Haggart K, McFarlane LC, Lipworth BJ. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest.* 2005 Mar;127(3):851-60.
12. ten Brinke A, Zwiderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Sep 15;170(6):601-5.
13. Anonymous. Controlled trial of effects of cortisone acetate in chronic asthma; report to the Medical Research Council by the subcommittee on clinical trials in asthma. *Lancet.* 1956 Oct 20;271(6947):798-803.
14. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002160. Review.
15. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012 Mar;67(3):199-208. Epub 2010 Oct 11. Review.
16. Van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):615-7.
17. Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, van Veen IH, Möller GM, Sont JK, Weersink EJ, van der Zee JS, Braunstahl GJ, Zwiderman AH, Sterk PJ, Bel EH. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax.* 2011 Jun;66(6):514-20.
18. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994 Feb;96(2):115-23.
19. Inhaled corticosteroids compared with oral prednisone in patients starting long-term corticosteroid therapy for asthma. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet.* 1975 Sep 13;2(7933):469-73.
20. Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, Higgins B, Tohill P, Nuki G. Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Dec 6;293(6560):1463-6.
21. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Nov;84(5 Pt 1):688-700.
22. Wilson AM, Lipworth BJ. Short-term dose-response relationships for the relative systemic effects of oral prednisolone and inhaled fluticasone in asthmatic adults. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Oct;48(4):579-85.

4.2.1.5 Macroliden

1. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics-part 1: biological mechanisms. *Respiration* 2011;81:67-74.
2. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Troleandomycin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2): CD002987
3. 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.
4. Richeldi, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG.. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD002997.
5. Crosbie PAJ, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory diseases. *Eur Respir J* 2009;33:171-81
6. Good JT Jr, Rollins DR, Martin RJ. Macrolides in the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:76-84.
7. 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.
8. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-8.
9. Good JT Jr, Kolakowski CA, Groshong SD, Murphy JR, Martin RJ. Refractory asthma: importance of bronchoscopy to identify phenotypes and direct therapy. *Chest* 2012;141:599-606.

4.2.1.6 Anti-IgE

1. Walker S, Monteil M, Phelan K e.a. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2) CD003559.
2. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children And Adults With Asthma: A Systematic Review. *Chest* 2011;139:28-35.
3. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J e.a. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
4. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J e.a. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic Asthma and allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
5. Humbert M, Beasley R, Ayres J e.a. 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;60:309-16.
6. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T e.a. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 2009;14:1156-65.
7. Hanania NA, Alpan O, Hailos DL e.a. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
8. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts>> Omalizumab (marketed as Xolair)

4.1.2.7 Antifungale therapie

1. 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.
2. 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. DOI:10.1002/14651858.CD001108.pub2.
3. Shale DJ, Faux JA, Lane DJ. Trial of itraconazole in non-invasive pulmonary aspergillosis. *Thorax* 1987;42:26-31.
4. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catazaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756-62.
5. 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.
6. Agarwal R, Gupte D. Severe asthma and fungi: current evidence. *Med Mycol* 2011;49(suppl.);S150-S157.
7. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:403-13.
8. Gore RB. The utility of antifungal agents for asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:36-41.

9. 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.
10. 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.
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. 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.
13. 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.
14. Woods DR, Arun CS, Corris PA, Perros. Cushing's syndrome without excess cortisol. *Br Med J* 2006;332:469-70.

4.1.2.8 Steroid sparende behandeling

1. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003270.
2. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Chloroquine as a steroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003275.
3. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Colchicine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003273.
4. Dewey A, Bara A, Dean T, Walters H. Dapsone as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003268.
5. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporine as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002993.
6. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992;339:324-8.
7. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of Cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-14.
8. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J* 1995;8:1091-9.
9. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002985.
10. Klaustermayer WB, Noritake DT, Kwong FK. Chrysotherapy in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:720-5.
11. Nierop G, Gijzel WP, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma. *Thorax* 1992;47:349-54.
12. Bernstein DI, Bernstein IL, Bodenheimer SS, Pietrusko RG. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:317-24.
13. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92:1059-65.
14. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients. A meta-analysis. *Chest* 1997;112:29-33.
15. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000391.
16. Comet R, Domingo C, Larrosa, Morón A, Rué M, Amengual MJ, Marín A. Benefits of low weekly doses of methotrexate in steroid-dependent asthmatic patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Respir Med* 2006;100:411-9.
17. Coffey M, Sanders G, Eschenbacher WL, Tsien A, Ramesh S, Weber RW et al. The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest* 1994;105:117-21.
18. Dyer PD, Vaughan TR, Weber RW. Methotrexate in the treatment of steroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:208-12.
19. Erzurum SC, Leff JA, Cochran JE, Ackerson LM, Szeffler SJ, Martin RJ et al. Lack of benefit of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. A double-blind placebo-controlled study *An Intern Med* 1991;114:353-60.
20. Hedman J, Seideman P, Albertioni F, Stenius-Aarniala B. Controlled trial of methotrexate in patients with chronic severe asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:347-9.
21. Kanzow G, Nowak D, Magnussen H. Short term effect of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Lung* 1995;173:223-31.

22. Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrade WP, Bailey GA, Olesen I, Wenzel CE. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. A double-blind crossover study. *N Engl J Med* 1988;318:603-7.
23. Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, Geddes DM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990;336:137-40.
24. Stewart GE, Diaz JD, Lockey RF, Seleznick MJ, Trudeau WL, Ledford DK. Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:482-9.
25. Taylor DR, Flannery EM, Herbison GP. Methotrexate in the management of severe steroid dependent asthma. *N Z Med J* 1993;106:409-11.
26. Trigg CJ, Davies RJ. Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1993;87:211-6.
27. Kishiyama D, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999;91:126-33.
28. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: A double-blind placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:810-5.
29. Decco ML, Neeno TA, Hunt LW, O'Connell EJ, Yunginger JW, Sachs MI. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: a pilot study. *Annals Allergy Asthma Immunol* 1999;82:29-32.
30. Hunt LW, Swedlund HA, Gleich GJ. Effect of Nebulized Lidocaine on Severe Glucocorticoid-Dependent Asthma. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:361-8.
31. Hunt LW, Frigas E, Butterfield JH, Kita H, Blomgren RN, Dunnette SL .et al. Treatment of asthma with nebulized lidocaine: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:853-9.
32. Abuan T, Yeager M, Montgomery AB. Inhaled Lidocaine for the Treatment of Asthma: Lack of Efficacy in Two Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:381-8.
33. Duong M, Wilson AM, Jayaram L, Dolovich, Hargreave F. The effect of inhaled lidocaine-hydrofluoroalkane 134a in prednisone-dependent eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2008;32:1119-22.

4.2.2 Longrevalidatie

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.

4.2.3 Hooggebergte

1. Rijssenbeek-Nouwens LH and Bel EH. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin Exp Allergy* 2011;41:775-82.
2. Grootendorst DC, Dahlen SE e.a. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001;31:400-8.
3. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB e.a. High altitude treatment in atopic and non-atopic patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012;40:1371-7.

4. Karagiannidis C, Hense G e.a. High-altitude climate therapy reduces local airway inflammation and modulates lymphocytic activation. *Scand J Immunol* 2006;63:304-10.

4.2.4 Bronchiale thermoplastiek

1. Cox, G., Miller, J., McWilliams, A., Fitzgerald, J. and Lam, S. (2006) Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 965:969.
2. Cox, G., Thomson, N., Rubin, A., Niven, R., Corris, P., Siersted, H. et al. (2007) Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 356: 1327:1337.
3. Pavord, I., Cox, G., Thomson, N., Rubin, A., Corris, P., Niven, R. et al. (2007) Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 1185:1191.
4. Castro, M., Rubin, A., Laviolette, M., Fiterman, J., Lima, M., Shah, P. et al. (2010) Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Resp Crit Care Med* 181: 116:124.
5. Cox, G., Laviolette, M., Rubin, A. and Thomson, N. (2009) Long term safety of bronchial thermoplasty (BT): 3 year data from multiple studies. *Am J Respir Crit Care* 179: A2780.

Hoofdstuk 5 Optimaliseren en monitoren van zorg

5.1 Zelfmanagement

Controle van klachten door optimaliseren van de therapie is de centrale doelstelling bij de behandeling van astma. Hoewel er weinig studies^{1,2} 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. Er zijn verschillende manieren om zelfmanagement vorm te geven, maar centraal staat het vastleggen van afspraken in een individueel behandelplan. Een dergelijk behandelplan biedt de patiënt de mogelijkheid vroegtijdige interventie toe te passen en daardoor hopelijk exacerbaties te voorkomen. De rol van de arts en de longconsulente bestaat uit het adviseren en zo nodig bijsturen van de behandeling (zie zorgstandaard astma bij volwassenen).

5.2 Monitoring van patiënten met ernstig astma

Monitoring van patiënten met ernstig astma is van belang voor:

- het optimaliseren van astmacontrole,
- het voorkómen van exacerbaties,
- het voorkómen van achteruitgang van longfunctie,
- het voorkómen, opsporen en behandelen van bijwerkingen van de medicatie.

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 op dit moment echter geen eenvoudige methode voorhanden, die door zowel arts als patiënt kan worden gebruikt om ziektecontrole te meten. Verschillende parameters worden naast en in combinatie met elkaar gebruikt voor een adequate inschatting van de mate van astmacontrole.

5.3 Parameters om patiënten met ernstig astma te monitoren.

Astmacontrole

Voor het bepalen van de mate, waarin het astma onder controle is, worden gebruikt: anamnese, medische consumptie (medicatiegebruik, exacerbaties, bezoeken Eerste Hulp, opnames), lichamelijk onderzoek en vragenlijsten, zoals de astma controle test (ACT)³ of de astma controle questionnaire (ACQ)⁴. De ACT en ACQ zijn gevalideerde vragenlijsten, die betrouwbaar zijn en veranderingen in astmacontrole over de tijd goed weergeven. Het zijn kwantitatieve methoden, die de mogelijkheid geven om de mate van astmacontrole vast te stellen, analoog aan bijvoorbeeld bloeddruk- of cholesterolmeting.

- 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 – 1,5 van matige controle, bij ≥ 1.5 van slechte astmacontrole. Een verandering in de ACQ van ≥ 0.5 is klinisch relevant.
- 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.

Longfunctie

Doel van de behandeling is onder meer het behoud en optimaliseren van longfunctie. Het bereiken van een "personal best" longfunctie is daarbij het streven.

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 voor en na bronchusverwijding om de mate van reactie op voorgeschreven medicatie en de mate van reversibiliteit te beoordelen.

FEV1, FVC en FEV1/FVC ratio worden het meest gebruikt. Airtrapping kan een belangrijke aanwijzing zijn voor betrokkenheid van de kleine luchtwegen in het astmatisch proces. RV, TLC en RV/TLC ratio, bepaald met bodypletysmografie, geven in dit opzicht relevante informatie.

Belangrijk is zich te realiseren dat er weinig correlatie bestaat tussen objectieve metingen, zoals peakflow en spirometrie, en subjectieve methoden, zoals symptoomniveau en kwaliteit van leven scores⁵. In de beoordeling en het maatwerk van de individuele patiënt dienen daarom al deze metingen meegenomen te worden. Internetapplicaties kunnen hierbij behulpzaam zijn⁶.

Markers van luchtweginflammatie

Aangezien luchtweginflammatie een centrale rol speelt bij de pathogenese van astma, is de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar markers van luchtwegontsteking. De twee bekendste parameters zijn de hoeveelheid eosinofiele leukocyten in het sputum en uitgedemd stikstofmonoxide (FeNO). Hoewel het bepalen van het aantal sputumeosinofielen een zeer beloftevolle ontwikkeling is⁷, is het een arbeidsintensief en complex proces, waarbij uitgebreide ervaring en laboratoriumondersteuning vereist zijn. Momenteel vindt dit onderzoek alleen plaats in expertisecentra. Het monitoren met behulp van sputumeosinofielen is met name van belang als onduidelijk is waarom er geen controle wordt bereikt.

NO in de uitademingslucht vertoont een redelijke correlatie met eosinofiele ontsteking in het bronchusslijmvlies^{8,9} en is in mild en matig astma responsief op inhalatiesteroïden, alsmede reproduceerbaar. Bij ernstig astma is nog weinig bekend over de rol en waarde van FeNO. Het bepalen van NO in de uitademingslucht heeft als voordeel dat het relatief eenvoudig kan worden gedaan zonder veel ongemak voor de patiënt. Als methode zou dit daarom meer geschikt zijn voor monitoring dan de mate van sputumeosinofilie. 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 inhalatiesteroïden. 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 inflammatie onwaarschijnlijk. Een waarde hoger dan 50 ppb kan bij symptomatische patiënten aangeven dat er sprake is van eosinofiele inflammatie^{8,9}.

5.4 Bijwerkingen van astmamedicatie

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 of orale corticosteroiden, die te voorkomen dan wel te behandelen zijn. Het gaat hierbij m.n. om osteoporose, diabetes mellitus, hypertensie, maagulcera, glaucoom, cataract, adipositas, spierzwakte, psychiatrische problematiek en bijnierschorsinsufficiëntie.

5.5 Controlefrequentie

De frequentie van poliklinische controle hangt af van de ernst van het astma, de training en het zelfvertrouwen van de patiënt. Het is aan te bevelen patiënten met ernstig astma regelmatig te controleren, bijvoorbeeld elke 2-4 weken, totdat de behandeldoelen bereikt zijn. Meestal houdt dit in dat er acceptabele astmacontrole is bereikt bij een zo laag mogelijke dosering medicatie. Daarna varieert het tijdsinterval doorgaans tussen drie en zes maanden. Na een exacerbatie worden patiënten bij voorkeur binnen 2 tot 4 weken gecontroleerd. Er zijn weinig harde gegevens over de optimale timing, volgorde en grootte van de stappen waarmee de astmamedicatie kan worden verhoogd, dan wel verlaagd. De benadering wisselt van patiënt tot patiënt en is afhankelijk van de combinatie van voorgeschreven medicijnen en de dosis die eerder nodig was om acceptabele astmacontrole te verkrijgen.

Aanbeveling

Aangezien patiënten met ernstig astma een hoog risico lopen op frequente exacerbaties, achteruitgang van de longfunctie en bijwerkingen van de medicatie is het aan te bevelen hen regelmatig poliklinisch te monitoren, bij voorkeur gebruik makend van objectieve parameters.

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest*. 1998 Feb;113(2):272-7.
6. 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
7. 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.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2163-73. Epub 005 May 24. Oct 24 006 07:33:51.
9. 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.

Hoofdstuk 6 Organisatie van zorg

Hoewel astma een aandoening is met een hoge prevalentie (In Nederland 541.900 patiënten met een gediagnosticeerd astma in 2007, bron Nationaal Kompas Volksgezondheid, RIVM 2012), geldt dit niet voor moeilijk behandelbaar astma, waarvan ernstig astma een subpopulatie vormt. Er zijn geen exacte data bekend, maar er wordt geschat dat er in Nederland tussen de 25 en 50 duizend patiënten met moeilijk behandelbaar astma zijn. Daarvan heeft een onbekend, waarschijnlijk klein percentage ernstig astma. Ernstig astma is dan ook een relatief zeldzame aandoening. Het is van belang nauwkeuriger informatie te krijgen over het aantal patiënten met ernstig astma, conform de in deze richtlijn gehanteerde definitie. Het opzetten van een centrale database wordt derhalve door de werkgroep ten zeerste aanbevolen. Behandeling van patiënten met ernstig astma is extra lastig aangezien het om een heterogene groep gaat. Fenotypering speelt een toenemend belangrijke rol bij de diagnostiek en behandeling van (ernstig) astma. Daarnaast is er het dilemma van schaarse financiële middelen enerzijds en hoge verwachtingen van patiënten anderzijds. Dit schept de noodzaak om tot concentratie van zorg over te gaan in zogenoemde expertise centra (EC's). In deze centra kunnen patiënten terecht met moeilijk behandelbaar astma, waarbij er twijfel is over de diagnose of bij wie een kostbare of potentieel schadelijke behandeling wordt overwogen. In de volgende paragrafen zal dieper worden ingegaan op de criteria waaraan een dergelijk centrum zou moeten voldoen, op de ideale vorm van monitoring van patiënten met ernstig astma en de gewenste duur van de follow-up.

6.1 Expertisecentrum

Uit onderzoek bij zeldzame chronische longziekten zoals cystic fibrosis en pulmonale hypertensie is gebleken dat concentratie van zorg de kwaliteit van zorg verbetert^{1,2}. Mede daarom ligt het voor de hand om ook expertisecentra op te richten op het gebied van diagnostiek en behandeling van ernstig astma. Daarbij is het wenselijk wetenschappelijk onderzoek te coördineren en een landelijke registratie op te zetten, onder meer t.b.v. kwaliteitsindicatoren. Hierbij dient rekening gehouden te worden met een zekere geografische spreiding over het land en reeds aanwezige voorzieningen in het centrum. Vanuit de Nederlandse ziekenhuizen zijn voorstellen gedaan aan welke criteria een expertisecentrum zou moeten voldoen (20100607 t.b.v. ALV STZ 18 juni 2010). Ook de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen heeft in dit verband standpunten ingenomen en aanbevelingen gedaan (WGM Expertise voor zeldzame aandoeningen in Nederland, december 2011).

*Definitie van een expertisecentrum ernstig astma**

Het betreft een derde-lijns functie met voor Nederland unieke kennis en/of vaardigheden wat betreft ernstig astma. Het centrum is regionaal bekend onder collega specialisten als hét centrum dat de meeste kennis, affiniteit en ervaring heeft op het gebied van ernstig astma en is toegankelijk voor patiënten van collega specialisten. Het trekt patiënten aan met moeilijk behandelbaar astma uit een gebied dat groter is dan het gangbare verzorgingsgebied voor het ziekenhuis. Daarnaast krijgt een expertisecentrum verwijzingen van astmapatiënten met bijzondere omstandigheden, complexe co-morbiditeit of patiënten, bij wie twijfel bestaat over de diagnose. De medische specialisten van het centrum participeren in wetenschappelijk onderzoek en dragen hun kennis uit via publicaties in peer-reviewed vaktijdschriften.

**Ten tijde van het verschijnen van deze richtlijn vindt binnen de NVALT een uitwisseling van gedachten plaats over differentiatie van zorg voor patiënten met diverse longaandoeningen. De plaatsbepaling van expertisecentra voor bepaalde aandachtsgebieden vormt binnen deze gedachtewisseling een belangrijk onderwerp. Hoofdstuk 6 van deze richtlijn is grotendeels gebaseerd op de visie van de topklinische ziekenhuizen t.a.v. expertisecentra. Mocht deze visie in belangrijke mate afwijken van de uitkomsten van de thans binnen de NVALT gevoerde discussie, dan zal dit hoofdstuk op termijn mogelijk aangepast worden.*

Criteria voor beoordeling van een expertisecentrum ernstig astma

1. Erkenning van het centrum:

- het centrum voldoet aan de in de bovenstaande definitie genoemde criteria;
- meer dan 30% van de verwezen patiënten met moeilijk behandelbaar astma zijn afkomstig van buiten het voor dat ziekenhuis gangbare verzorgingsgebied of collega-longartsen;
- het centrum voert een kwaliteitsbeleid waarin regelmatige audits en evaluatie van behandelresultaten een plaats hebben.

2. Medische staf:

- de dragende medisch specialisten van het centrum onderhouden, verdiepen en ontwikkelen hun unieke kennis en vaardigheden verder door wetenschappelijk onderzoek, kennisvergaring en/of experimentele evidence based productontwikkeling;
- zij delen hun kennis door jaarlijks te publiceren over hun werk in peer-reviewed vaktijdschriften (Pubmed);
- zij zijn vakinhoudelijk of bestuurlijk actief binnen hun vakgebied en/of in de gezondheidszorg.

3. Positie binnen het ziekenhuis:

Het ziekenhuis erkent de functie als een expertisecentrum in haar strategische en/of medische beleidsplannen, draagt dat uit en ziet toe op de continuïteit op langere termijn.

Aan alle drie bovengenoemde criteria moet worden voldaan om als expertisecentrum voor ernstig astma in aanmerking te komen.

6.2 Zorghoudelijke aspecten

Naar de mening van de werkgroep heeft een expertisecentrum ernstig astma voor volwassenen een zeker volume nodig van tenminste 50 patiënten met ernstig astma onder behandeling per jaar. Het centrum voorziet in een gestructureerde benadering van de aandoening (zie hoofdstuk 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 vereist³. De kern van een dergelijk multidisciplinair team bestaat uit tenminste 2 longartsen, een gespecialiseerde longverpleegkundige en een expert op het gebied van ademdysregulatie (logopedist of fysiotherapeut). Daarnaast dienen er korte lijnen te zijn met een psycholoog, allergoloog, diëtiste, slaapcentrum, apotheek, KNO-arts en MDL-arts (zie onder). Tijdens een structureel multidisciplinair overleg worden nieuwe patiënten besproken en behandeladviezen opgesteld.

Figuur 6.1: benodigde voorzieningen en multidisciplinair team voor een expertise centrum

Doel	Personeel	Voorzieningen
diagnose vaststellen	longarts longfysioloog/assistent radioloog	kliniek spirometer, bodybox, FENO, sputuminductie Röntgenafdeling (incl CT-scan) bronchoscopiekamer
behandeling optimaliseren en zelfmanagement	longarts longverpleegkundige ervaren cytologisch analist	polikliniek check inhalatietechniek, PEFmeters, patiënten-dagboeken, ACQ, self-management, compliance check, bezoek aan huis en werkplaats meten ontstekingsparameters (geïnduceerd sputum)
behandeling astma triggers en co-morbiditeit	longarts longverpleegkundige/longarts allergoloog apotheker OSAS-deskundige/verpleegkundige MDL-arts KNO-arts fysiotherapie logopediste psycholoog diëtiste (voedselallergie)	beddenafdeling 24-uurs spoedopvang apotheek slaaplaboratorium longrevalidatie

6.3 Verwijzing

Alle patiënten met persisterende astmaklachten ondanks maximale therapie kunnen volgens de geldende richtlijnen kunnen naar een EC worden verwezen. Het EC houdt de verwijzer op de hoogte van de resultaten van onderzoek en eventuele behandeling. Zodra de astmacontrole en de behandeling zijn geoptimaliseerd, wordt de patiënt terugverwezen naar de initiële verwijzer. Er dienen expliciete afspraken gemaakt te worden over het hoofdbehandelaarschap.

Het opzetten van een dergelijk centrum kan een behoorlijke investering betekenen. Het lijkt dan ook voor de hand te liggen om klinieken met reeds bestaande voorzieningen verder te ontwikkelen in de richting van een EC. In dit verband is het van belang om over de financiering van de in het centrum geleverde zorg specifiek afspraken te maken met de zorgverzekeraar.

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om de diagnostiek en coördinatie van zorg voor patiënten met ernstig astma te centreren in expertisecentra.

Literatuur

1. Schechter MS, Gutierrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* [Review]. 2010 Jun;22(3):296-301.
2. 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.
3. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology (Carlton, Vic.* 2011 Aug;16(6):900-11.

Hoofdstuk 7 Kwaliteitssystemen

7.1. Landelijke registratie van patiënten met ernstig astma

De werkgroep acht het wenselijk om een landelijke database op te zetten voor ernstig astma. In deze database zouden alle patiënten met de diagnose ernstig astma opgenomen behoren te worden.

7.2 Indicatoren

In deze richtlijn zijn voornamelijk geen indicatoren benoemd. In de te verschijnen zorgstandaard astma voor volwassenen, waarin ook ernstig astma wordt besproken, zullen indicatoren worden opgenomen. De ontwikkeling van deze indicatoren zal worden afgewacht. Met betrekking tot de te zijner tijd ten behoeve van deze richtlijn te formuleren indicatoren zal zoveel mogelijk afstemming plaatsvinden met de werkgroep, die verantwoordelijk is voor het opstellen van de indicatoren voor de zorgstandaard.

7.3. Scholing

Scholing wordt verzorgd door longartsen met expertise in de diagnostiek en behandeling van ernstig astma. Er wordt jaarlijks een drie-daagse cursus gegeven ten behoeve van longartsen en AIOS longziekten.

7.4. Implementatie

De voorliggende richtlijn zal ter beoordeling aangeboden worden aan alle leden van de NVALT. Daarna wordt de richtlijn besproken tijdens een algemene ledenvergadering van de NVALT. De richtlijn zal uitsluitend online worden gepubliceerd op de websites van de NVALT en de Kwaliteitskoepel van de Orde. (www.NVALT.nl; www.kwaliteitskoepel.nl). De belangrijkste stroomdiagrammen, zoals de checklist van moeilijk behandelbaar astma/ernstig astma (figuur 3.1) en het stroomdiagram behandeling ernstig astma (figuur 4.3) zullen apart uitgegeven worden. Tijdens de jaarlijkse bijscholing zullen de conclusies en de aanbevelingen uit de richtlijn worden besproken.

De implementatie van deze richtlijn, bij voorbeeld via de ontwikkeling van regionale of lokale protocollen, zal tijdens de visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding worden geëvalueerd.

Bijlage 1: Zoekstrategieën per uitgangsvraag (therapie).

Algemeen als zoekterm voor de patiëntenpopulatie ernstig astma werd gebruikt:
"Asthma" [MAJR] AND (severe OR difficult OR refractory OR brittle OR dependent OR resistant OR fatal OR problematic)

Met als limits: Humans, English, All Adult: 19+ years.

Hieronder wordt per zoekvraag voor de therapie de aanvullende zoekterm aangegeven.

4.2.1.1 Leukotriene-receptorantagonist

Als zoekterm voor leukotriënen-receptorantagonisten werd gebruikt:

(pranlukast or zafirlukast or montelukast or anti-leukotriens or "leukotriene* receptor antagonist*").

4.2.1.2 Theofylline

Als zoekterm voor Theofylline werd gebruikt:

Theophylline, Aminophylline, (Theophylline or Aminophylline)

4.2.1.3 Tiotropium

Als zoekterm voor Tiotropium werd gebruikt:

Cholinergic Antagonists, (tiotropium or spiriva)

4.2.1.4 Hoge dosis of extra fijne partikels inhalatiecorticosteroiden, systemische corticosteroiden

Als zoekterm voor systemische corticosteroiden en extra fijne partikels inhalatie corticosteroiden, werd gebruikt:

Prednisone or adrenocorticotrophic hormone or corticotrophin or Synacthen or tetracosactrin or hydrocortisone or cortisone or steroids) or "A.C.T.H" and ((high* or increas*) adj3 (dose or dosage)) ((ultra adj2 fine) or ultrafine or (extra adj2 fine) or extrafine) or particle or (qvar or ciclesonide or HFA)

4.2.1.5 Macroliden

Als zoekterm voor Macroliden werd gebruikt:

(macrolides or clarithromycin or telithromycin or azithromycin or troleandomycin).

4.2.1.6 Anti-IgE (omalizumab)

Als zoekterm voor Anti-IgE werd gebruikt:

Antibodies, or Monoclonal or omalizumab or Immunoglobulin E or IgE.

4.2.1.7 Antifungale therapie

Als zoekterm voor antifungale therapie werd gebruikt:

Antifungal agents, fungicide

4.2.1.8 Steroid sparende behandeling: (azathioprine, chloroquine, colchicine, dapsone, ciclosporine, methotrexaat, goud, intraveneuze immunoglobulinen, lidocaïne)

Als zoekterm voor cyclosporine, methotrexaat, goud, azathioprine, chloroquine, colchicine, dapsone en lidocaïne werd gebruikt:

(Methotrexate* or Methotrexate or MTX or "steroid dependan* (azathioprine or azothioprine or immuran or imuran or imurel or 6-mercaptopurine or imurek or thioprine or zytrim or azopine or imurel or azapress or azamune or berkaprine or immunoprine or oprisine). (Chloroquin* or aralen or arechine or arequin or chingamin or chlorochin or "chloroquine sulfate" or "chloroquine sulphate" or khingamin or nivaquine or "immunosuppressive agent*"). (colchicine or immunosuppress* or acetamide).

(cyclosporin* or ciclosporin* or neoral or sandimmun or sangcy).
(dapsone or diaminodiphenylsulfone or diaphenylsulfone or sulfonyldianiline or avlosulfone or diaphenylsulfone or disulone or daps or diaminophenyl or sulfone or diaphenylsulfone).
(Gold or auranofin), immunoglobulins, IVIG, lidocaine.

4.2.2 Longrevalidatie

Als zoekterm voor longrevalidatie werd gebruikt:

Lung or breathing or respirat or pulmonary AND rehabilitation or exercise or physiotherapy or physical training or exercise therapy, or physical therapy modalities

4.2.3 Hooggebergte

Als zoekterm voor hooggebergte behandeling werd gebruikt:

'altitude' OR mountain OR alpine OR 'high altitude climate therapy

4.2.4 Bronchiale Thermoplastiek

Als zoekterm voor Bronchiale Thermoplastiek werd gebruikt:

(Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma).
Asthma control during the year after bronchial thermoplasty.
(Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma).
exp Hyperthermia, Induced or Electrocoagulation or "thermoplast*".

Bijlage 2: GRADE tabellen van Hoofdstuk 4

(niet toegevoegd, als apart document bijgevoegd.)

Aanvullende therapie bij ernstig astma

- 4.2.1.1 Leukotriënen-receptorantagonisten

- 4.2.1.2 Theofylline

- 4.2.1.3 Tiotropium

- 4.2.1.5 Macroliden

- 4.2.1.6 Anti-IgE (omalizumab)

- 4.2.1.7 Antifungale therapie

- 4.2.1.8 Steroïd-sparende behandeling: (azathioprine, chloroquine, colchicine, dapsone, ciclosporine, methotrexaat, goud, intraveneuze immunoglobulinen, lidocaïne)

- 4.2.4 Bronchiale Thermoplastiek

Bijlage 3: Overzicht van door werkgroepleden gemelde belangen

<i>Werkgroep</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatie-management</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Braunstahl	Longarts St. Franciscus Gasthuis Rotterdam	Nederlands Tijdschrift voor Allergie (lid/redactie, onbetaald) Merck Sharp & Dohme BV (lid/adviesraad, betaald). Mundipharma BV (lid/adviesraad, betaald) Novartis Pharma BV (lid/adviesraad, betaald)						
Roldaan	Longarts Haga Ziekenhuis Den Haag (part-time) tot 1-8-'12 Als ZZP-er werkzaam in het kader van consultancy op het gebied van obstructieve longaandoeningen	In 2012 waarneming Nederlands Astmacentrum Davos. (betaald)						
Weersink	Longarts, stafid AMC, Amsterdam							
Ten Brinke	Longarts, Medisch Centrum Leeuwarden	Novartis Pharma BV (lid/adviesraad betaald)				GlaxoSmithKline, deelname onderzoek naar effect monocloonaal antilichaam tegen IL-5 bij astma. GlaxoSmithKline: financiering onderzoek naar niet-allergisch astma.		
Rijssenbeek	Longarts in het Nederlands Astmacentrum Davos, Zwitserland Onderzoeker					Het Nederlands Astmacentrum Davos heeft sponsoring gekregen van de Patiënten Vereniging Nederland-Davos, om wetenschappelijk onderzoek naar het effect van Hooggebergte behandeling wetenschappelijk te evalueren.		

Bel	Hoogleraar Afdelingshoofd Longziekten, AMC Amsterdam				Vice-president European Respiratory Society (onbetaald). Lid Wetenschappelijke commissie GINA (Global Initiative for Asthma) (onbetaald). Lid Richtlijncommissie Severe Asthma voor de American Thoracic Society/European Respiratory Society (onbetaald). Lid Wetenschappelijke redactie American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (onbetaald).	GlaxoSmithKline, deelname onderzoek naar effect monoonaal antilichaam tegen IL-5 bij astma. GlaxoSmithKline: financiering onderzoek naar astma dat op oudere leeftijd ontstaat. Novartis: onderzoek naar prevalentie van ernstig astma in Nederland.		
------------	---	--	--	--	---	---	--	--