

GINA 2017-update; nieuwe ontwikkelingen, nieuwe kansen

GINA 2017 update; new developments, creating new chances

Mw. S.A. van Nederveen-Bendien¹

SAMENVATTING

Astma is een veelvoorkomende chronische ziekte die in Nederland naar schatting bij 370.000 volwassen patiënten voorkomt. In 2017 is de nieuwe richtlijn van de Global Initiative for Asthma (GINA) uitgekomen. Deze richtlijn voorziet in een uitgebreid overzicht over de diagnostiek, behandeling en monitoring van astma. De ontwikkelingen op het gebied van astma blijven volop in beweging. Een update van deze richtlijn sluit daar goed bij aan. In dit artikel wordt een samenvatting van deze richtlijn gepresenteerd met het accent op de belangrijkste nieuwe inzichten en de plaats van deze richtlijn in de Nederlandse situatie.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2018;18:37-44)

SUMMARY

Asthma is a common chronic disease with a prevalence in the Netherlands of about 370.000 adult patients. In 2017 the updated GINA guideline was published. GINA stands for Global Initiative For Asthma. This guideline provides up to date information about diagnosis, treatment and monitoring of patients with asthma. At the moment many important developments in the treatment of asthma take place. This paper summarizes the key changes in the new GINA guideline and the consequences for diagnosis and treatment of asthma in the Dutch health care system.

INLEIDING

Astma is een veelvoorkomende chronische ziekte die in Nederland naar schatting bij 370.000 volwassen patiënten voorkomt.¹ In 2017 is de nieuwe richtlijn van de Global Initiative for Asthma (GINA) uitgekomen.² GINA is een breed gedragen internationale richtlijn met als doel de behandeling van patiënten met astma te verbeteren. De eerste aanzet tot deze richtlijn werd genomen in 1993. Sinds 2002 vindt er een jaarlijkse update plaats. Het uitgangspunt van deze richtlijn is de afgelopen jaren dan ook veranderd. In tegenstelling tot de voorafgaande jaren ligt het accent nu voornamelijk op symptoomcontrole en 'personalized medicine'. Het inzicht dat astma niet 1 ziekte is, maar moet worden beschouwd als een syndroom bestaande uit verschillende

fenotypen met onderliggend verschillende pathofysiologische mechanismen, is inmiddels breed geaccepteerd. Dit heeft onder andere consequenties voor de behandeling van astma en voor de manier waarop tegen astma-COPD-overlap wordt aangekeken. Aan dit laatste wordt in de GINA-richtlijn dan ook een apart hoofdstuk gewijd. Wat betreft de medicamenteuze behandeling richt deze samenvatting zich alleen op de nieuwe behandelmogelijkheden die in de GINA-richtlijn aan bod komen.

DIAGNOSTIEK

Het accent ligt in deze richtlijn duidelijk meer dan voorheen op het bevestigen van de diagnose. Zo mogelijk zal de diagnose bevestigd moeten worden in een vroeg stadium, voor

¹longarts, afdeling Longziekten, HagaZiekenhuis, Den Haag.

Correspondentie graag richten aan: mw. S.A. van Nederveen-Bendien, HagaZiekenhuis, afdeling Longziekten, Els Borst-Eilersplein 275, 2545 AA Den Haag, e-mailadres: s.vannederveen@hagaziekenhuis.nl

Belangenconflict: geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** geen gemeld.

Trefwoorden: astma, astmacontrole, 'personalized medicine', richtlijn.

Keywords: asthma, asthma control, personalized medicine, guideline.

het starten met onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS). Dit is conform het advies dat is geformuleerd in de NHG-standaard *Astma bij volwassenen*.³

PEAKFLOW

Opvallend is dat de peakflowmeting nog een belangrijke plek in het diagnostische traject inneemt. In Nederland wordt hier veel minder gebruik van gemaakt, zowel in de eerste als de tweede lijn. Indien er geen spirometrie verricht kan worden, kan een herhaaldelijk gemeten dagelijkse peakflowvariatie >10% in combinatie met typische astmasymptomen ondersteunend zijn voor de diagnose astma. Wel wordt in deze richtlijn gesteld dat de FEV₁ middels spirometrie een betrouwbaardere maat is dan de peakflow via een peakflowmeter.

In de dagelijkse praktijk kan het gebruik van een peakflowmeter nog overwogen worden bij bijvoorbeeld een verdenking op werkgerelateerde aandoeningen of als onderdeel van een longaanvalactieplan.

Een stap die regelmatig wordt overgeslagen en in de GINA-richtlijn wel besproken wordt, is het herhalen van spirometrie tijdens klachten. Hiermee kan het mogelijk zijn om variabele luchtwegobstructie aan te tonen zonder de noodzaak tot aanvullend onderzoek in de tweede lijn of in een huisartsenlaboratorium.

PROVOCATIE TESTS

Bij een spirometrie zonder afwijkingen en zonder reversibiliteit is een provocatietest (histamine dan wel metacholine) vaak de eerstvolgende stap. De toegevoegde waarde van provocatietests ligt vooral in het uitsluiten van astma (goede negatief voorspellende waarde). Een positieve test in combinatie met typische astmasymptomen is over het algemeen voldoende om de diagnose astma te bevestigen. Andere luchtwegaandoeningen, zoals cystische fibrose, COPD, virale luchtweginfecties en rinitis, kunnen echter ook gepaard gaan met bronchiale hyperreactiviteit. Hoe lager de drempel, hoe hoger de positief voorspellende waarde van deze test.

FENO

Bepaling van FeNO (stikstofmono-oxide in de uitademingslucht) wordt ook in ons land steeds vaker toegepast, omdat het beschouwd wordt als een makkelijk te interpreteren diagnostische test. Dit lijkt niet geheel terecht. In deze GINA-richtlijn wordt duidelijk gesteld dat FeNO niet geschikt is om de diagnose astma te bevestigen of uit te sluiten. De interpretatie van FeNO is gecompliceerd door een groot aantal 'confounders', zoals allergische rinitis, eczeem en roken, die de waarde van FeNO kunnen beïnvloeden. Wel heeft de FeNO-bepaling een rol in de fenotypering van

astma, als voorspeller van eosinofiele inflammatie, en respons op ICS. Aan de andere kant geeft een lage FeNO onvoldoende bewijs om het starten van ICS achterwege te laten. Dit geldt ook voor steroïdnaïeve patiënten.

Verder is getracht om de FeNO-bepaling een rol te geven bij het bepalen van de juiste dosis ICS. De grote lijn is dat dit moeilijk lukt, hoewel in 1 studie werd aangetoond dat FeNO behulpzaam kan zijn bij het titreren van de behandeling tijdens de zwangerschap.⁴ Ten slotte kan de FeNO-bepaling ingezet worden bij twijfel over de therapietrouw.

BEHANDELING

Behandeldoelen bij astma bestaan uit: optimale astmacontrole (<3 keer per week klachten, geen noodmedicatie, geen beperkingen van de dagelijkse activiteiten), goede kwaliteit van leven, exacerbatiereductie, behoud van longfunctie en het voorkomen van bijwerkingen van medicatie. In de GINA-richtlijn is aandacht voor medicamenteuze en niet-medicamenteuze adviezen, zelfmanagement en behandeling van speciale groepen patiënten en comorbiditeit. In deze samenvatting is een selectie gemaakt van de belangrijkste nieuwe ontwikkelingen op het gebied van medicamenteuze therapie.

ZELFMANAGEMENT

ASTMA-ACTIEPLAN, OFWEL LONGAANVALACTIEPLAN

Het longaanvalactieplan (LAP) (zie *Figuur 1* op pagina 39-40) is in veel landen goed geïntegreerd in de zorg voor patiënten met astma. In Nederland is wat dit betreft nog een lange weg te gaan. Een belangrijke stap die genomen moet worden is het incorporeren van het LAP in de bestaande applicaties en elektronische patiëntendossiers waarmee in de eerste en tweede lijn gewerkt wordt. Het LAP is een essentieel onderdeel van het bevorderen van zelfmanagement bij de patiënt.

Nieuw is veel aandacht voor communicatieve vaardigheden van de behandelaar en de relatie tussen de patiënt en de behandelaar. Dit hoofdstuk in de richtlijn is gebaseerd op wat in Nederland bekend is als 'shared decision making'. Een terechte kanttekening die hierbij geplaatst wordt, is dat deze strategie alleen kan slagen als de patiënt daar zelf ook toe in staat is ('health literacy' is de term die hiervoor wordt gehanteerd).

MEDICAMENTEUZE THERAPIE

SUBLINGUALE IMMUNOTHERAPIE VOOR HUISSTOFMIJTALLERGIE

In de update van de richtlijn is een nieuwe en belangrijke plek voor sublinguale immunotherapie (SLIT) bij de behan-

Longaanval Actie Plan (LAP)**Datum:**

Diagnose:	
Longarts:	
Longverpleegkundige:	
Contactgegevens:	070 XXX XX XX (telefonisch spreekuur van 08.30-09.30 uur) E-mail: Spoed tijdens kantooruren via secretariaat: 070 XXX XX XX
Comorbiditeit:	
Longfunctie:	datum:

Zelfmanagementadviezen

Mijn astma is onder controle	
Weinig of geen klachten Bij inspanning geen klachten Ongestoorde nachtrust uw gebruikt niet meer dan 2X per week een (extra) luchtwegverwijder (naam: kleur:)	<u>Onderhoudsmedicatie/ Ontstekingsremmer</u> Ontstekingsremmer of combinatie ontstekingsremmer/luchtwegverwijder "Altijd gebruiken, ook als ik me goed voel" - naam: stofnaam: - - Vermijd prikkels en allergische stofjes
Waarom herken ik dat het minder goed gaat met mijn astma?	Wat moet ik doen als het minder goed gaat?
Kortademig en piepen >2 x per week U gebruikt regelmatig > 2 x per week een extra luchtwegverwijder U wordt 's nachts wakker vanwege astma	<u>Basismedicatie</u> Heb ik mijn ontstekings remmer de afgelopen week dagelijks gebruikt? Zo niet: gebruik deze weer dagelijks. Stel zo nodig uw.....bij naar....X per dag Gebruik vaker uw.....(maximaal.....per 24 uur)
Na 2 dagen toename van klachten en extra luchtwegverwijder helpt onvoldoende:	Ik heb een prednisonkuur voor nood in huis
	Start direct, met 30 mg prednison gedurende ... dagen. Bel bij het starten van prednison altijd met de longverpleegkundige. Raadpleeg bij twijfel of onvoldoende verbetering de longverpleegkundige

FIGUUR 1. Longaanvalactieplan zoals dat in het HagaZiekenhuis wordt gebruikt. (dit formulier is te downloaden op www.aries.nl)

Waaraan herken ik dat het echt niet goed gaat met mijn astma	Wat moet ik doen?
U gebruikt ... dagen meer dan 4X per dag een luchtwegverwijder/ventolin en of vernevelt meer dan 6x per dag met combivent Luchtwegverwijder werkt minder goed dan normaal Het kost moeite om een gesprek te voeren	Blijf kalm en ga rechtop zitten Neem de luchtwegverwijder elke minuut tot een maximum van 10 puffs <i>Als het beter gaat:</i> Neem direct contact op met de longverpleegkundige of longarts <i>Als het niet beter gaat:</i> Bel 112

Als de situatie als bedreigend aanvoelt: (Bv zeer kortademig, pijn op de borst, kortwerkende luchtwegverwijder helpt niet meer)	Bel de spoedlijn van de huisarts of 112
--	---

Apotheek

Praktijknaam:	
Adres:	
Telefoon:	
Fax:	

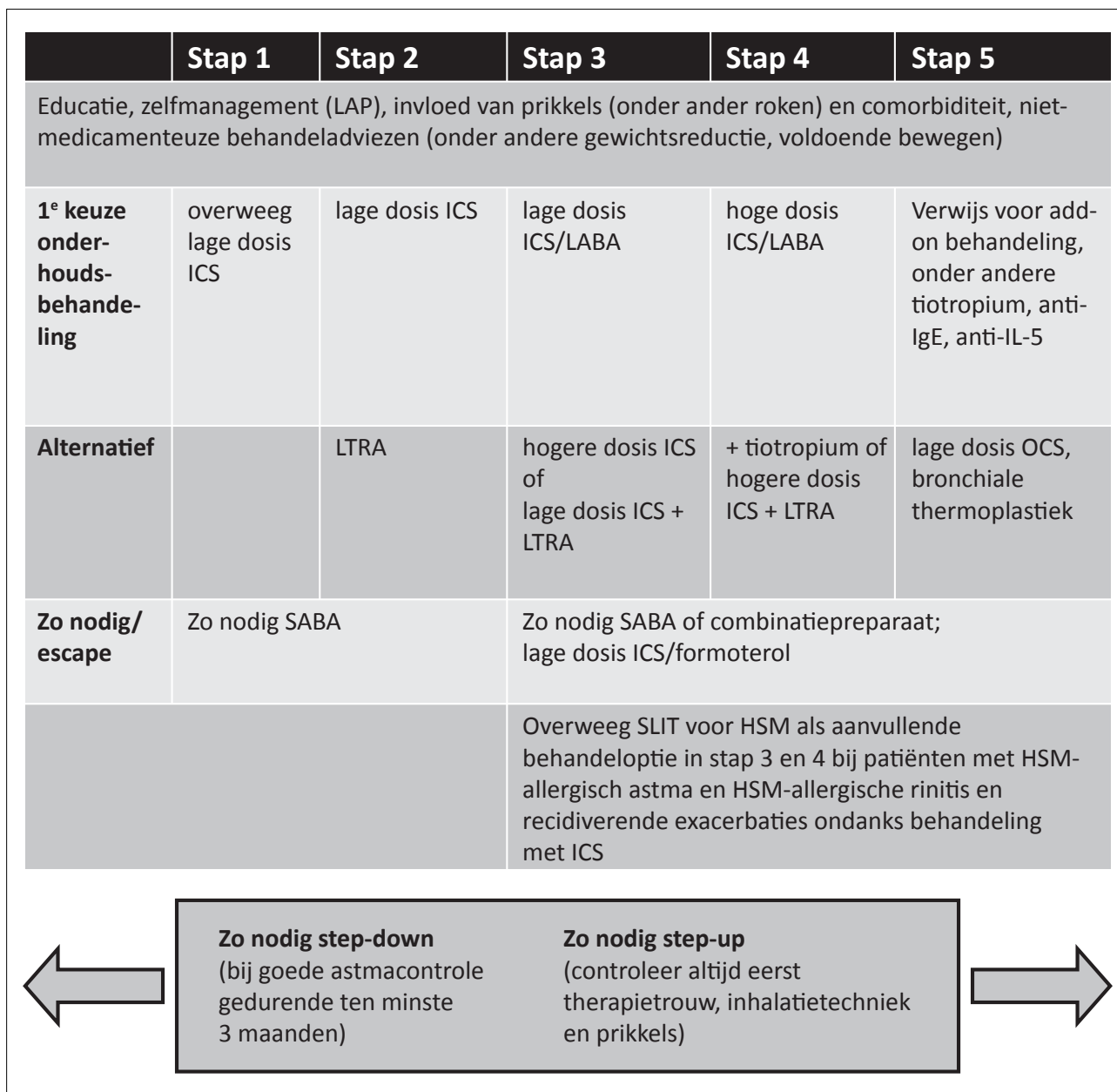
Medicijngebruik

Vraag uw apotheek om een uitdraai van uw medicijnpaspoort
En bewaar dat bij uw longpas. Noteer ook uw zelfmedicatie van apotheek/drogist/supermarkt.

Longmedicatie, naam en kleur	dosering	ochtend	middag	avond	Waarom gebruiken
Gebruik zuurstof:	...li/uur per dag		Wanneer gebruikt u zuurstof?		

Kuren voor nood	
antibiotica	
prednison	

vervolg FIGUUR 1. Longaanvalactieplan zoals dat in het HagaZiekenhuis wordt gebruikt. (dit formulier is te downloaden op www.aries.nl)



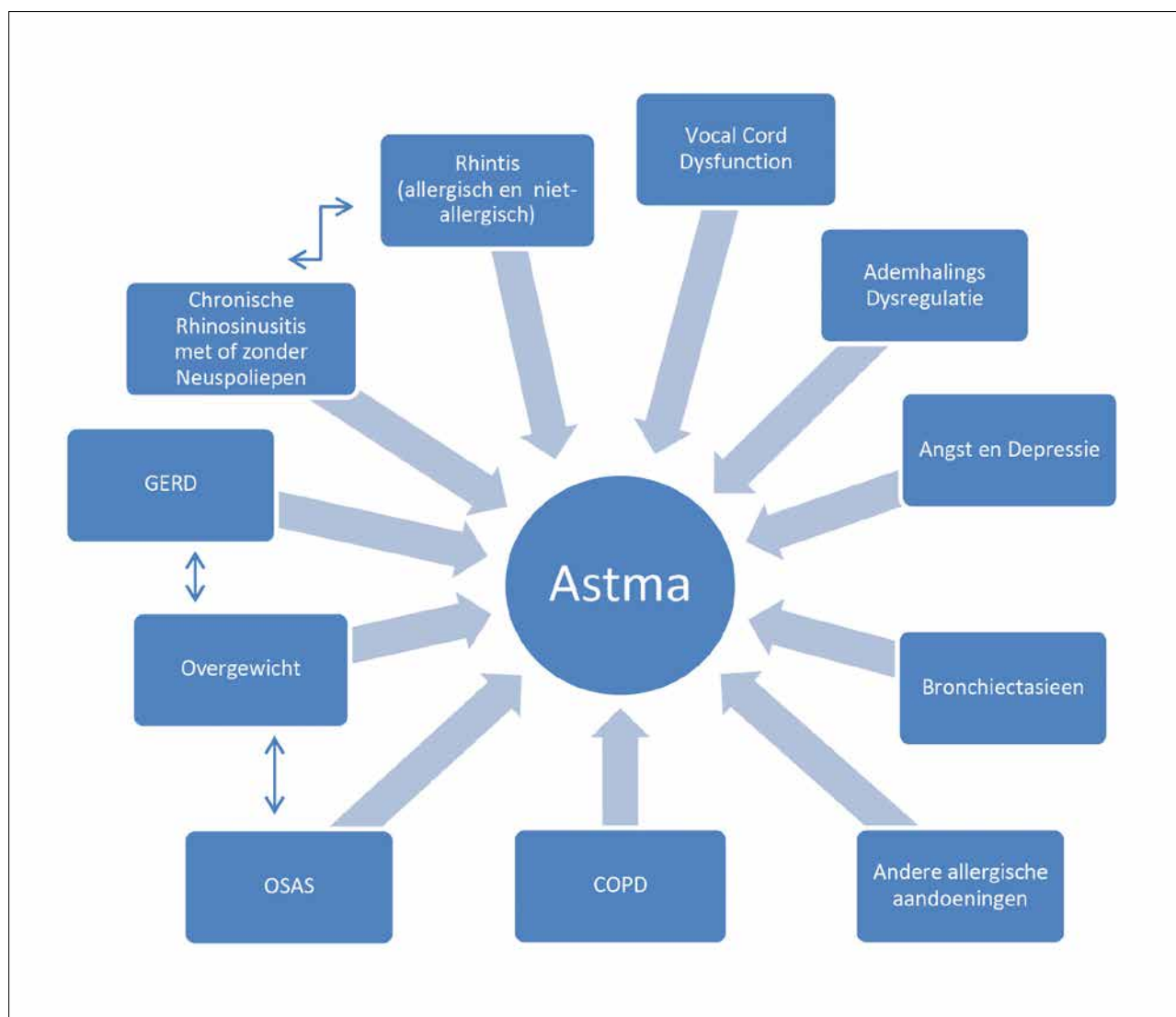
FIGUUR 2. Stapsgewijze astmabehandeling op basis van astmacontrole.

LAP = longaanvalactieplan, ICS = inhalatiecorticosteroïden, LABA = langwerkende luchtwegverwijder, LTRA = leukotriënenreceptorantagonist, OCS = orale corticosteroïden, SABA = kortwerkende luchtwegverwijder, SLIT = sublinguale immunotherapie, HSM = huisstofmijt.

deling van patiënten met allergisch astma en allergische rinitis door huisstofmijt (HSM) (zie *Figuur 2*). Dit komt onder andere door een recente studie van Virchow et al.⁴ SLIT is geïndiceerd voor volwassen patiënten met astma en allergische rinitis met een bewezen inhalatieallergie voor HSM, en exacerbaties ondanks behandeling met ICS. Primair moet er onderscheid worden gemaakt tussen alleen sensibilisatie dan wel een klinisch relevante allergie. Bij HSM is dit onderscheid vaak moeilijk te maken. Contra-indicaties voor het starten met SLIT zijn een FEV₁ <70% van voorspeld, slecht

gecontroleerd astma, een exacerbatie in de voorafgaande 3 maanden, ernstig astma, zwangerschap (niet starten tijdens, maar reeds gestarte immunotherapie voor de zwangerschap kan wel gecontinueerd worden) en een actieve auto-immuunziekte. Nieuw is dat deze behandeling ook ingezet kan worden bij minder goed gecontroleerd astma (ACQ 0,75-1,5).

De te verwachten effecten van de HSM-SLIT-tablet bij allergisch astma zijn afname van symptomen en medicatiegebruik, verbetering van de kwaliteit van leven en afname van



FIGUUR 3. Comorbiditeiten die voorkomen bij astma. GERD= gastro oesophageal reflux disease.

de exacerbatiefrequentie. Een kanttekening die hierbij gemaakt moet worden is dat deze effecten alleen zijn aangetoond voor SLIT met de HSM-tablet en daarmee niet geëxtrapoleerd mogen worden naar andere vormen van SLIT.

De bijwerkingen zijn gering en vooral lokaal. Wel vereist deze behandeling een hoge therapietrouw van patiënten, aangezien het gaat om een langdurige behandeling van minimaal 3 jaar, waarbij patiënten dagelijks een tablet moeten innemen, ook als ze geen klachten ervaren. Ook voor Nederland is deze behandeling een belangrijke toevoeging aan het huidige arsenaal en een goed voorbeeld van 'personalized medicine'.

VITAMINE D

Op basis van de beschikbare studies bij astma zijn er onvoldoende aanwijzingen voor betere astmacontrole of reductie van het aantal exacerbaties bij vitamine D-suppletie. Er is

echter wel een relatie gevonden tussen een lage vitamine D-concentratie en het optreden van longfunctiestoornissen. Daarnaast is een lage vitamine D-concentratie geassocieerd met steroidresistentie.

Recentelijk heeft een belangrijke meta-analyse een significante relatie laten zien tussen recidiverende luchtweginfecties en vitamine D.⁵ Het bewijs voor het standaard suppleren is dus nog onvoldoende, maar er lijkt zeker een belangrijke rol te bestaan voor vitamine D bij luchtwegaandoeningen.

LEUKOTRIËNRECEPTORANTAGONISTEN

De rol van leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA's) is in de update van de richtlijn aangepast. LTRA's hebben nu een duidelijke plek in stap 2, met als belangrijkste doel het verlagen van de dosering van ICS door het toevoegen van een LTRA. In Nederland werden LTRA's vooralsnog gereserveerd als toevoeging bij patiënten met astma die onvoldoen-

de controle bereiken met ICS, als profylaxe bij inspanningsastma, en als vervanging van ICS bij patiënten met bijwerkingen ten gevolge van ICS.

DERDELIJNSBEHANDELING/STAP 5

De therapeutische opties voor patiënten in stap 5 nemen snel toe. Dit is goed nieuws, omdat voor de groep patiënten die voorheen aangewezen waren op systemische corticosteroiden nu alternatieve opties beschikbaar zijn. In deze richtlijn is reslizumab aan het arsenaal toegevoegd. Dit is een anti-IL-5-antilichaam voor patiënten met ernstig eosinofiel astma. Het onderscheidt zich van mepolizumab doordat het gedoseerd wordt op basis van lichaamsgewicht en intraveneus in plaats van subcutaan wordt toegediend. Tot op heden zijn er geen goede vergelijkende studies verricht tussen beide middelen en lijkt de effectiviteit vergelijkbaar.

Ook bronchiale thermoplastiek komt als behandeloptie aan bod. Bronchiale thermoplastiek is een nieuwe endoscopische behandeling voor ernstig astma die gebaseerd is op lokale afgifte van radiofrequente energie in de luchtwegen. Het primaire doel van deze behandeling is het verminderen van glad spierweefsel in de luchtwegen. Momenteel vindt er een aanvraag plaats voor vergoeding van bronchiale thermoplastiek in Nederland.

TITREREN VAN BEHANDELING

De richtlijn geeft een mooie en praktische leidraad over het titreren van de behandeling volgens het step-up- en step-downprincipe. Dit betekent het intensiveren of down-titreren van de behandeling op basis van het stappenplan (zie *Figuur 2* op pagina 41). Combinatiepreparaten (ICS/LABA) die zowel als onderhoudsbehandeling als voor nood ('escape'), kunnen worden gebruikt, hebben hierin een prominente rol.

Aangezien het beloop van astma sterk variabel is, is het noodzakelijk om bij elke controle het medicatiegebruik te evalueren. Globaal is het advies om dit ten minste 6 weken tot 3 maanden na het opstarten van therapie te doen. Step-down wordt pas geadviseerd als de patiënt gedurende 3 maanden stabiel is op een ingesteld regime. De mate van astmacontrole wordt bepaald op basis van onder andere symptomen, exacerbaties en longfunctie. Wel lijkt het erop dat een aanzienlijk aantal patiënten in aanmerking komt voor step-down, maar dat die niet wordt toegepast, zowel in de eerste als de tweede lijn. Dit is een belangrijk aandachtspunt voor de praktijk.

Als er een indicatie bestaat om de medicatie te intensiveren, dan wordt geadviseerd om dit na ten minste 2 maanden te evalueren. Bij een gedeeltelijke of slechte astmacontrole dient altijd aandacht te zijn voor therapietrouw, inhalatie-

techniek en blootstelling aan prikkels alvorens de medicatie te intensiveren.

BEHANDELEN VAN COMORBIDITEIT

Bij astma is vaak sprake van comorbiditeit (zie *Figuur 3*), in het bijzonder bij patiënten met moeilijk behandelbaar of ernstig astma. Het behandelen van deze comorbiditeit kan bijdragen aan betere symptoomcontrole en minder ziektelast. De meest voorkomende comorbiditeiten bij astma zijn aandoeningen van de bovenste luchtwegen: (allergische) rinitis, chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliepen (NP). Tot voor kort werd ervan uitgegaan dat behandeling van rinitis en rhinosinusitis met nasale steroiden positief zou bijdragen aan astmacontrole. Een recente placebogecontroleerde studie die in de richtlijn uitgebreid aan bod komt, bevestigt dit idee echter niet. Dixon et al. tonen bij volwassenen en kinderen met CRS en een matig gecontroleerd astma geen extra voordeel aan van behandeling met nasale steroiden op astma-uitkomsten.⁶ De sino-nasale symptoomscores bij inclusie in deze studie waren echter relatief laag. Bovendien werden patiënten met gecompliceerde rhinosinusitis uitgesloten. Toekomstige onderzoeken zullen moeten uitwijzen wat het effect is van behandeling van CRS op astmacontrole. Net zoals bij astma zal ook bij CRS en NP fenotypering en endotypering een belangrijke rol gaan spelen. In aansluiting hierop wordt de plaats van systemische behandeling met onder andere anti-IL-5 en anti-IgE bij bepaalde patiënten met CRS en NP momenteel uitgebreid onderzocht.

BEHANDELING TIJDENS ZWANGERSCHAP

Een goede astmacontrole tijdens de zwangerschap is in het belang van zowel moeder als kind. Door onzekerheid over teratogene effecten van medicatie, bestaat de neiging tot het stoppen of minderen van astma medicatie. Het huidige inzicht is dat het behandelen met astmamedicatie veel veiliger is dan het doormaken van astmasymptomen en exacerbaties. Het advies in de update van de richtlijn is om tijdens de zwangerschap het eerder genoemde stappenplan te volgen. Wel wordt terughoudendheid met step-down tijdens de zwangerschap geadviseerd, omdat dit gepaard kan gaan met een verhoogd risico op exacerbaties. Er wordt geen uitspraak gedaan over behandeling met nieuwere astmamiddelen tijdens de zwangerschap, zoals tiotropium, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, en de overige nieuwe langwerkende anticholinergica en bèta-2-mimetica.

ASTMA-COPD-OVERLAP

Vooral bij oudere patiënten en rokers kan het onderscheid tussen astma en COPD moeilijk te maken zijn. Dit kan lei-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Patiënten met kenmerken van zowel astma als COPD vallen nu onder de term astma-COPD-overlap (ACO) in plaats van astma-COPD-overlapsyndroom (ACOS). ACO is niet een apart ziektebeeld, maar een beschrijvende diagnose die bestaat uit verschillende fenotypes, met verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen.
- 2** De diagnostische waarde van de FeNO-bepaling evenals de rol van FeNO in de monitoringfase wordt ter discussie gesteld.
- 3** Sublinguale immunotherapie (SLIT) met de huisstofmijt (HSM)-SLIT-tablet kan overwogen worden als aanvullende behandeloptie in stap 3 en 4 bij patiënten met HSM-allergisch astma en HSM-allergische rinitis en recidiverende exacerbaties.
- 4** Reslizumab (anti-IL-5) is toegevoegd als aanvullende behandeling in stap 5 voor patiënten met ernstig eosinofiel astma.

den tot verwarring bij patiënten en zorgverleners. Daarnaast worden deze patiëntengroepen vaak uitgesloten van grote klinische trials, waardoor er gebrek is aan evidence-based-richtlijnen voor deze specifieke groepen.

Evenals in de nieuwe GOLD-richtlijnen wordt in de GINA-richtlijn uitgebreid aandacht besteed aan astma-COPD-overlap (ACO). Er wordt afgestapt van de term astma-COPD-overlapsyndroom (ACOS). In plaats daarvan wordt overgegaan op een beschrijvende diagnose waarbij astma en COPD onderdeel uitmaken van “chronische luchtwegziekte” en ACO dus niet wordt beschouwd als een apart ziektebeeld. Dit past goed in het gedachtegoed van ‘treatable traits’, en sluit beter aan bij fenotypegerichte behandeling, waarbij het onderliggende pathofysiologische mechanisme het uitgangspunt van de behandeling is.⁷

Toch worden patiënten in dit hoofdstuk van de GINA-richtlijn nog in hokjes geplaatst, met een bijbehorend behandeladvies. Dit kan een bruikbare leidraad zijn voor bijvoorbeeld patiënten in de eerste lijn. In deze tijd van ‘personalized medicine’ heeft iedere patiënt niettemin recht op een eenmalige, uitgebreide assessment op basis waarvan een individueel behandeladvies kan worden gegeven.

REFERENTIES

1. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2017. Te raadplegen op: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> (bekeken op 14 januari 2018).
3. Smeele I, Barnhoorn MJM, Broekhuizen BDL, et al. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (derde herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:142-54.
4. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1715-25.
5. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356: i6583.
6. Dixon AE, Castro M, Cohen RI, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:701-9.
7. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9.

ONTVANGEN 29 JUNI 2017, GEACCEPTEERD 27 NOVEMBER 2017.