

Diagnostiek en behandeling van ernstig astma bij volwassenen

The Dutch guideline for severe asthma

Auteur: E.J.M. Weersink

Trefwoorden: behandeling, diagnose, ernstig astma, moeilijk behandelbaar astma

Keywords: diagnosis, difficult to treat asthma, severe asthma, therapy

Samenstelling werkgroep Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma

Mw. dr. E.J.M. Weersink, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (voorzitter)

Mw. prof. dr. E.H.D. Bel, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dhr. dr. G.J. Braunstahl, longarts, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Mw. dr. A. ten Brinke, longarts, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Mw. L.H.M. Rijssenbeek-Nouwens, longarts, Nederlands Astma Centrum Davos, Zwitserland

Dhr. dr. A.C. Roldaan, longarts, HaGaZiekenhuis, Den Haag

Ondersteuning

Dhr. dr. T.A. van Barneveld, hoofd Professionele kwaliteit, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht

Samenvatting

In deze richtlijn worden de diagnostiek en behandeling van 'ernstig astma' bij volwassenen (> 18 jaar) besproken. De meeste patiënten met astma (90%) reageren goed op behandeling volgens de huidige internationale richtlijnen met inhalatiecorticosteroïden en langwerkende bèta-2-mimetica (www.GINAsthma.org). Er blijft echter een kleine groep patiënten over die veel astmaklachten houdt, ondanks hoge doseringen van de standaardastmamedicatie, controle bij de longarts en behandeling van comorbiditeit. Deze groep patiënten vraagt intensieve medische zorg en veroorzaakt veel kosten. Het gaat hier om persisterend 'uncontrolled' astma en dit wordt geduid als moeilijk behandelbaar astma met als subtype ernstig astma. Naast het stellen van de diagnose ernstig astma en de bijbehorende behandeling worden er in deze richtlijn adviezen gegeven over monitoring en follow-up evenals over centralisatie van de zorg voor patiënten met ernstig astma. Deze richtlijn is primair bedoeld voor longartsen. Ook voor andere disciplines die betrokken zijn bij de zorg voor astmapatiënten kan deze richtlijn behulpzaam zijn.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:154-160)

Summary

This guideline provides recommendations about diagnosis and treatment in adults (age > 18 years) with severe asthma. Treating asthma according to the international guidelines (www.GINAsthma.org) with inhaled corticosteroids and long-acting beta2 agonists results in control of asthma in most of the patients (90%). However, in a small group of patients, uncontrolled asthma persists despite high doses of the

Auteur: mw. dr. E.J.M. Weersink, longarts, afdeling Longziekten, Academisch Medisch Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. E.J.M. Weersink, longarts, afdeling Longziekten, Academisch Medisch Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, e-mail: e.j.weersink@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

common treatment, controlling by a specialized pulmonologist and treating co-morbidity. This group of patients needs intensive medical care resulting in high medical costs. Persistent uncontrolled asthma will be indicated as difficult to treat asthma with a subtype called severe asthma. Besides how to diagnose severe asthma and recommended therapy this guideline will give advises about monitoring and follow-up of this patient group. Furthermore a plea is made to set up specialized centers for patients, suffering from severe asthma. This guideline is meant for pulmonologists. However, it can also be useful for other disciplines, involved in the care for patients with asthma.

Inleiding

In Nederland leven ruim 500.000 patiënten met astma. Bij 5-10% van de astmapatiënten is deze aandoening niet goed onder controle te krijgen met de huidige medicatie. Deze groep heeft moeilijk behandelbaar astma en is verantwoordelijk voor 50-60% van de aan astma gerelateerde kosten. Bij een subpopulatie van de patiënten met moeilijk behandelbaar astma is sprake van ernstig astma; er zijn geen nauwkeurige gegevens over de prevalentie hiervan in Nederland.

Er bestaat veel onduidelijkheid over 'ernstig astma', vooral wat betreft de definitie van dit begrip, het onderscheid met 'moeilijk behandelbaar astma' en de geëigende diagnostiek. Hierdoor wordt een adequate behandeling bij deze patiëntengroep nogal eens niet of te laat ingezet, terwijl juist bij hen de kwaliteit van leven verlaagd is door de vele klachten. Deze klachten persisteren ondanks behandeling, hebben veelal een onvoorspelbaar en grillig beloop, en leiden tot veel ziekteverzuim.

De behandeling wordt ook nog eens bemoeilijkt door de heterogeniteit van de groep. Fenotypering speelt een steeds belangrijkere rol bij de behandeling van astma en ernstig astma. Bij fenotypering zijn vooral de aard van de bronchiale inflammatie, de exacerbatiefrequentie, de mate van bronchiale hyperreactiviteit en de reversibiliteit van de longfunctie van belang. Daarom moet nauwkeurigere informatie over het ziektebeeld van ernstig astma worden verkregen, conform de in deze richtlijn gehanteerde definitie. De werkgroep Diagnostiek en behandeling van ernstig astma beveelt het opzetten van een centrale database ten eerste aan.

Doelgroep

De richtlijn is primair bedoeld voor longartsen. De werkgroep vindt echter dat ook huisartsen, SEH-artsen, kinderartsen, kinderlongartsen, allergologen, kno-artsen en bedrijfs- en verzekeringsartsen kennis moeten nemen van de huidige stand van zaken rond dit onderwerp.

De probleemstelling voor deze richtlijn

1. Hoe stel ik de diagnose 'ernstig astma' en hoe kan deze worden afgebakend ten opzichte van 'moeilijk behan-

delbaar astma'?

2. De behandeling van patiënten met moeilijk behandelbaar astma is vaak onvoldoende effectief. Dit kan leiden tot onnodig veel medicatie met bijwerkingen tot gevolg. De ineffectiviteit van deze behandeling kent meerdere oorzaken.
3. Hoe kunnen we een leidraad geven welke patiënten met ernstig astma baat kunnen hebben bij aanvullende behandeling? Hoe kan fenotypering hierbij helpen?
4. Welke controle en monitoring van een patiënt met ernstig astma zijn nodig?
5. Dient de patiënt met ernstig astma volgens een gestructureerde integrale benadering in een expertisecentrum behandeld te worden?

Diagnostiek van ernstig astma

De precieze omschrijving van het begrip 'ernstig astma' en de afbakening ten opzichte van 'moeilijk behandelbaar astma' is niet eenvoudig, wat in de praktijk kan leiden tot onjuiste behandeling van de patiënt. Persistent 'uncontrolled' astma wordt geduid als moeilijk behandelbaar astma met als subtype ernstig astma. De diagnose 'ernstig astma' kan op eenduidige wijze gesteld worden aan de hand van de diagnostische checklist in *Figuur 1* en zo onderscheiden worden van 'moeilijk behandelbaar astma'.

Definitie ernstig astma

De term 'ernstig astma' moet gereserveerd blijven voor patiënten met astma bij wie alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, comorbiditeit optimaal is behandeld, uitlokkende factoren zo veel mogelijk zijn verwijderd en therapietrouw is geoptimaliseerd, maar die desondanks slechte controle^I van hun astma hebben of frequente (≥ 2 per jaar) ernstige^{II} exacerbaties onder regelmatig gebruik van hoge doseringen astmamedicatie^{III}, of patiënten die slechts controle van hun astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroïden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling. Ernstig astma is een heterogene aandoening, waarvan verdere fenotypering noodzakelijk is.

Heeft patiënt hoge dosis inhalatiecorticosteroïden (≥ 1000 µg/dag fluticasonequivalent gecombineerd met LABA's) $\pm$ prednisolon voorgeschreven gekregen?

JA

↓

NEE → verhoog de dosis van de inhalatiecorticosteroïden en LABA's tot de maximale dagelijkse dosis (= 1000 µg fluticasonequivalent)

Heeft de patiënt moeilijk behandelbaar astma: onvoldoende astmacontrole (ACQ 7 > 1,5) en/of ≥ 2 ×/jaar een astma-exacerbatie? (definitie exacerbatie: (acute) toename van astmasymptomen ten opzichte van de stabiele situatie waarbij de patiënt contact zoekt met de dokter).

JA

↓

Is de diagnose astma juist (reversibiliteit op 400 µg salbutamol (> 12% voorspeld), positieve methacholine- of histamineprovocatietest of daling FEV₁ (10% voorspeld) na vermindering van onderhoudsmedicatie)?

JA

↓

NEE → sluit alternatieve of overlappende diagnose uit

Is er sprake van goede inhalatietechniek, adequate educatie en begrip over astma en zelfmanagement?

JA

↓

NEE → geef educatie over astma en ga inhalatietechniek na

Is er sprake van therapietrouw (uitdraai apotheek, eventueel plasmacortisol of prednisolonspiegels)?

JA

↓

NEE → verbeter therapietrouw (voorlichting, concordantiegesprekken)

Is expositie aan relevante allergenen of andere prikkelende en toxische stoffen thuis, op school of op het werk maximaal gereduceerd?

JA

↓

NEE → advies: realiseer maximaal haalbare reductie expositie thuis, school en werk (zie *Richtlijn Respiratoire Allergie*, NVALT), stoppen met (passief) roken

Is medicatie die bronchoconstrictie of hoest kan veroorzaken, voor zover mogelijk, gestaakt?

JA

↓

NEE → stop NSAID's, bètablokkers, ACE-remmers, vrouwelijke hormoonvervangende therapie

Is comorbiditeit optimaal behandeld?

JA

↓

NEE → optimaliseer de behandeling van comorbiditeit

Is patiënt gedurende 6 maanden intensief begeleid door dezelfde longarts i.s.m. longverpleegkundige en blijft het astma desondanks onvoldoende onder controle?

JA

↓

Diagnose ernstig astma wordt gesteld.

↓

De verdere beoordeling en behandeling volgen in nauw overleg met een astma-expertisecentrum.

Figuur 1. Checklist van moeilijk behandelbaar astma tot ernstig astma.

Oorzaken van ineffectiviteit van de behandeling bij moeilijk behandelbaar astma

Er zijn meerdere oorzaken waardoor patiënten met moeilijk behandelbaar astma vaak veel klachten houden. Wanneer dit niet goed is uitgezocht, kan dit leiden tot onnodig veel extra medicatie met bijwerkingen tot gevolg. Met behulp van de checklist (zie *Figuur 1*) kan dit nagegaan worden.

Belangrijkste oorzaken blijken te zijn: een incorrecte diagnose ('astma-achtige' klachten, maar geen astma), verergering van astmaklachten door persisterende exogene, endogene en psychologische factoren of ten gevolge van aanwezige comorbiditeit. Belangrijkste comorbiditeit is: chronische rinosinusitis met of zonder neuspoliepen,

allergische rinitis, gastro-oesofageale reflux, adipositas met of zonder obstructievelaapapneusyndroom (OSAS), en allergie. Deze comorbiditeit zal verder behandeld moeten worden. Daarnaast kan relatieve onderbehandeling door onjuiste inhalatietechniek of onvoldoende therapietrouw een belangrijke oorzaak zijn van blijvende klachten.

Algemene behandelprincipes bij ernstig astma

Bij patiënten met ernstig astma zijn inhalatiecorticosteroïden en luchtwegverwijdende medicatie de hoeksteen van de behandeling. Ondanks deze therapie is bij deze patiëntengroep aanvullende behandeling noodzakelijk om voldoende astmacontrole te bereiken.

Een groot en groeiend aantal behandelingen, medicamenteus als ook niet-medicamenteus, staat tot onze beschik-

king. Hierbij dient echter wel de volgende, naar de mening van de werkgroep belangrijke kanttekening te worden geplaatst. De laatste decennia is het inzicht gegroeid dat patiënten met ernstig astma niet een homogene groep vormen, maar dat binnen deze patiëntengroep verschillende fenotypen zijn te onderscheiden. Deze fenotypen spelen niet alleen een rol bij de zoektocht naar onderliggende mechanismen en het stellen van een prognose, maar in toenemende mate komt ook het belang van fenotyps specifieke behandeling in beeld. Enkele studies hebben laten zien dat een behandeling die voor een weinig geselecteerde astmapopulatie niet effectief is, zoals mepolizumab (anti-IL-5), bij een specifieke subgroep van patiënten met ernstig astma (persisterende eosinofiele inflammatie) een duidelijke reductie van astma-exacerbaties kan bewerkstelligen. Echter, het aantal studies dat het aanvullend effect van behandelingen juist bij (specifieke fenotypen van) ernstig astma onderzoekt, is nog zeer beperkt. De momenteel reeds beschikbare gegevens worden in het navolgende besproken.

Aanvullende behandeling bij ernstig astma

Patiënten met ernstig astma worden conform bestaande richtlijnen behandeld met hoge doseringen ICS (≥ 1000 mcg/dag fluticasonequivalent) in combinatie met LABA en hebben desondanks onvoldoende gecontroleerde ziekte ($ACQ > 1,5$ of ≥ 2 exacerbaties/jaar). Zij kunnen baat hebben bij aanvullende behandeling. Met behulp van de GRADE-methode worden in deze richtlijn evidence-based aanbevelingen gedaan over de diverse vormen van aanvullende behandeling die momenteel voorhanden zijn.²

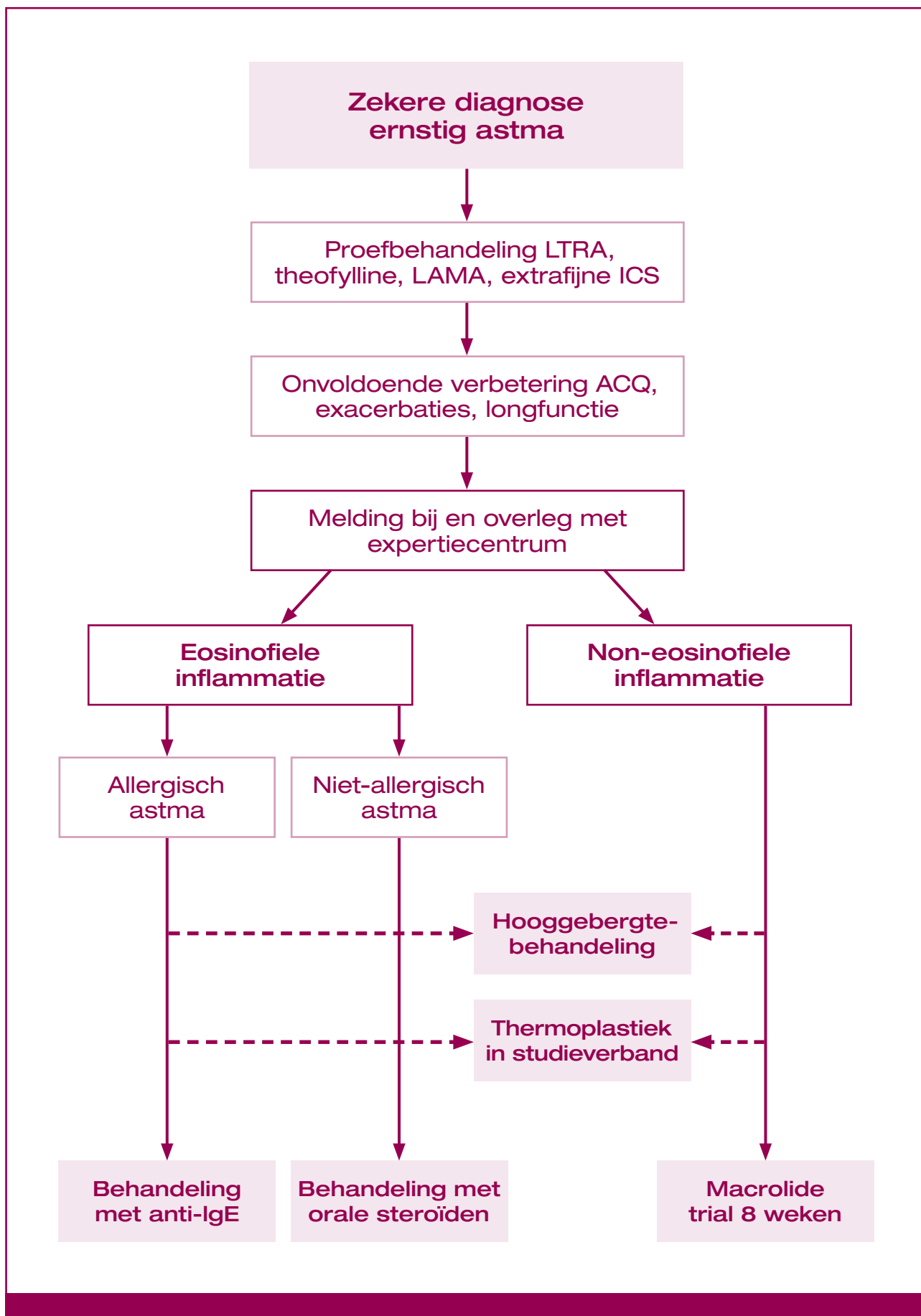
- Dit betreft in de eerste plaats theofyllines, leukotriëen-receptorantagonisten, langwerkende anticholinergica, ICS met extrafijne deeltjes of combinaties van deze middelen. Wanneer deze additionele therapieën, na een proefbehandeling van minimaal vier weken en maximaal één jaar (afhankelijk van de gekozen behandeling), geen verbetering van de astmacontrole geven (geen verbetering in ACQ van minimaal 0,5 punt, geen 30% afname van de exacerbatiefrequentie of geen 10% verbetering van de voorspelde waarde van FEV_1), dient de betreffende therapie weer gestaakt te worden.
- Bij suboptimaal zelfmanagement en/of disproportionele problemen op het gebied van activiteiten en participatie dient longrevalidatie te worden overwogen.
- Bij patiënten met ernstig astma, gecompliceerd door een allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) of mycose (ABPM), kan toevoeging van antifungale therapie met itraconazol worden overwogen, met name wanneer er sprake is van ≥ 2 exacerbaties per jaar, waarvoor behandeling met (ophogen van) systemische

steroïden noodzakelijk is. Antifungale therapie wordt voornamelijk niet aanbevolen als standaard aanvullende behandeling bij patiënten met ernstig astma en sensibilisatie voor één of meer schimmelsorten (SAFS - 'severe asthma with fungal sensitization').

- Bij ernstig astma is soms een chronische behandeling met orale corticosteroïden (OCS) onvermijdelijk. Vanwege de bijwerkingen die dit meestal 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. Het gaat om een diversiteit aan middelen met een verschillend therapeutisch effect, zoals azathioprine, chloroquine, colchicine, dapsone, ciclosporine, methotrexaat, goud, intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) en lidocaïne. Van deze middelen is alleen bij goud en methotrexaat enige werkzaamheid in de zin van een (gering) steroïdsparend effect aangetoond. Gezien de potentiële bijwerkingen van deze middelen is een zorgvuldige indicatiestelling van belang.
- Bij alle patiënten met vastgesteld ernstig astma, bij wie onvoldoende astmacontrole persisteert onder optimale medicamenteuze behandeling en maximale begeleiding dient behandeling in het hooggebergte te worden overwogen.

Aanvullende behandeling gebaseerd op fenotypering van ernstig astma

- *Persisterend eosinofiel inflammatoir fenotype.* Wanneer geen effect van eerder genoemde behandelingen wordt bereikt, wordt aanbevolen om met behulp van sputum-inductie en celtelling na te gaan welk type inflammatoir proces in de luchtwegen actief is. Deze bepaling kan gedaan worden in een expertisecentrum voor ernstig astma. We herkennen op deze manier een eosinofiel fenotype, met of zonder allergie. Bij persisterende eosinofiele inflammatie ($\geq 3\%$ eosinofielen in geïnduceerd sputum of $> 450 \times 10^6/l$ in perifeer bloed ondanks maximale inhalatiemedicatie), waarbij meestal geen allergie wordt aangetoond, zal er een goede reactie zijn op dagelijks gedoseerde systemische corticosteroïden, bijvoorbeeld lage doseringen prednisolon per os.
- *Ernstig allergisch fenotype.* Patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor ernstig astma en bij wie sprake is van een evidente IgE-gemedieerde allergie en frequente exacerbaties, komen in aanmerking voor behandeling met een monoklonaal antilichaam tegen IgE (omalizumab).
- *Niet-eosinofiel fenotype.* Bij niet-eosinofiele inflammatie, met of zonder adipositas, bestaat er geen indicatie voor



Figuur 2. Stroomdiagram voor de behandeling van ernstig astma. LTRA = leukotrieenreceptorantagonisten, LAMA = langwerkende anticholinergica, ICS = inhalatiecorticosteroiden, ACQ = Asthma Control Questionnaire

additionele behandeling met orale corticosteroïden. In dat geval kan een proefbehandeling met macroliden worden overwogen.

De verwachting is dat er in de toekomst nog meerdere fenotypes herkend zullen worden wat kan leiden tot verdere differentiëring in de behandeling van ernstig astma. Bij uitgesproken bronchiale hyperreactiviteit of persisterende reversibiliteit is bronchiale thermoplastiek in studieverband een optie. Voor een overzicht van de aanvullende therapieën bij ernstig astma zie *Figuur 2* op pagina 158.

Monitoring van patiënten met ernstig astma

Het is van belang om de behandeling van de patiënten met ernstig astma te monitoren voor:

- het optimaliseren van astmacontrole, het belangrijkste doel van de behandeling;
- het voorkómen van exacerbaties;
- het voorkómen van achteruitgang van longfunctie;
- het voorkómen, opsporen en behandelen van bijwerkingen van de medicatie;
- het stoppen van niet-effectieve medicatie.

Bij ernstig astma is er op dit moment echter geen methode voorhanden die zowel de arts als patiënt kunnen gebruiken om ziektecontrole eenvoudig te meten. Verschillende parameters worden naast en in combinatie met elkaar gebruikt voor een adequate monitoring: meten van astmacontrole met behulp van ACQ, exacerbatiefrequentie, longfunctie, markers van luchtweginflammatie zoals FeNO en bloe eosinofielen, en de bijwerkingen van de astmamedicatie, zeker bij corticosteroïden. Aangezien patiënten met ernstig astma een hoog risico lopen op frequente exacerbaties, achteruitgang van de longfunctie en bijwerkingen van de medicatie of langdurig gebruik van niet-effectieve medicatie, is het aan te bevelen hen regelmatig poliklinisch te monitoren, bij voorkeur met gebruikmaking van objectieve parameters.

Verwijzing en of overleg bij patiënten met ernstig astma

Bij deze relatief zeldzame aandoening met veelal complexe behandelstrategieën en als gevolg daarvan potentiële bijwerkingen wordt verdere centralisatie van de zorg voor patiënten met ernstig astma in deze richtlijn aanbevolen. Daarom wordt geadviseerd te komen tot het opzetten van expertisecentra op het gebied van diagnostiek en behandeling van ernstig astma. Het gaat om een derdelijnsfunctie 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 of voor overleg tussen collega-specialisten. Het trekt patiënten aan met moeilijk behandelbaar astma uit een gebied dat groter is dan het gangbare verzorgingsgebied van het ziekenhuis. Daarnaast krijgt een expertisecentrum verwijzingen van astmapatiënten met bijzondere omstandigheden, complexe comorbiditeit of patiënten bij wie twijfel bestaat over de diagnose. Met het aanwijzen van expertisecentra, een derdelijnsfunctie in Nederland, kunnen zorg en research worden geïntegreerd, waardoor de behandeling van dit relatief zeldzame ziektebeeld zich kan verbeteren en kennis hierover kan worden verspreid.

Implementatie van de richtlijn

Deze richtlijn is primair bedoeld voor longartsen om de diagnostiek en de behandeling van ernstig astma te verbeteren. In de recent verschenen *Zorgstandaard astma volwassenen* van de Long Alliantie Nederland wordt aangegeven wat te doen bij patiënten met ernstig astma en hoe deze zorg moet worden georganiseerd.³

Belangrijkste implicaties van de Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma:

- Maak bij patiënten met astma die persisterende klachten hebben onderscheid tussen moeilijk behandelbaar astma en ernstig astma.
- Vermijd ineffectieve therapie.
- Stel de juiste indicatie voor aanvullende therapieën, waarbij fenotypering wordt aanbevolen.
- Overleg of verwijz naar een astma-expertisecentrum voor optimalisering van de zorg.
- Regelmatige poliklinische controle is gewenst, omdat de morbiditeit van ernstig astma en de eventuele bijwerkingen van de behandeling aanzienlijk zijn.

Conclusie

Met het tot stand komen van deze richtlijn kunnen patiënten met ernstig astma beter herkend en dus erkend worden. Om verdere kennis te verkrijgen zou het zeer wenselijk zijn om een landelijke registratie van deze patiëntengroep op te zetten. Deze relatief kleine groep patiënten (laag volume) bij wie de astmaklachten persisteren, vraagt vaak om intensieve medische zorg (hoog complex) en aanvullende effectieve behandeling. Met de *Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma* geven wij handreikingen hoe op eenduidige wijze de diagnose is te stellen en hoe de huidige therapeutische

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Blijvend ongecontroleerd astma, onder andere > 2 exacerbaties/jaar, verdient aanvullend onderzoek waarbij aandacht gegeven moet worden aan de juistheid van de diagnose, therapietrouw en juiste inhalatietechniek, persisterende omgevingsfactoren en comorbiditeit die alle het astma ontregelen.
2. De diagnose ernstig astma komt zeer weinig voor en kan meestal onderscheiden worden van moeilijk behandelbaar astma.
3. Verdere fenotypering van (ernstig) astma is nodig om de juiste therapie te geven.
4. Een expertisecentrum kan behulpzaam zijn in het diagnostische proces, fenotypering en indicatiestelling voor aanvullende therapie bij ernstig astma.

mogelijkheden adequaat ingezet kunnen worden, waarbij fenotypespecifieke behandeling steeds belangrijker gaat worden. Met deze nieuwe ontwikkelingen zal de kwaliteit van leven voor patiënten met ernstig astma verder verbeteren.

Noten

- ^I Slechte astmacontrole is gedefinieerd volgens Juniper et al. als een score van $\geq 1,5$ op de 7-items Asthma Control Questionnaire (ACQ) of een equivalente score op een andere gestandaardiseerde astmacontrole vragenlijst.
- ^{II} Exacerbaties waarbij een stootkuur systemische corticosteroiden moet worden gegeven.
- ^{III} Hoge dosering astmamedicatie is voor volwassenen gedefinieerd als ≥ 1000 mcg/dag fluticasonequivalent en/of dagelijks orale corticosteroiden in combinatie met langwerkende 2-agonisten of een ander 'controller'-medicament.

Referenties

1. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 's-Hertogenbosch: Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2012. Beschikbaar via: www.NVALT.nl en www.kwaliteitskoepel.nl.
2. Boluyt N, Rottier BL, Langendam MW. Richtlijnen worden transparanter met de GRADE-methode. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4379.
3. Zorgstandaard Astma Volwassenen. Amersfoort: Long Alliantie Nederland; 2012.

Verdere referenties zijn terug te vinden in de Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma.

Ontvangen 19 juli 2013, geaccepteerd 23 september 2013.