

Nieuwe richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma: veranderingen ten opzichte van 2013

New guideline Diagnosis and treatment of severe asthma: changes compared to the previous guideline

drs. T. Strikwerda¹, dr. A. van Huisstede²

SAMENVATTING

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose is in juli 2020 een nieuwe richtlijn opgesteld voor de diagnostiek en behandeling van ernstig astma bij volwassenen. Van ernstig astma is sprake bij een slecht gecontroleerd astma ondanks hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden/langwerkende bèta-agonisten, waarbij andere factoren die kunnen bijdragen aan moeilijk behandelbaar astma (zoals comorbiditeit, inhalatietechniek, therapietrouw, blootstellen aan triggers) zijn uitgesloten. Slechts bij een klein gedeelte blijft sprake van ongecontroleerd astma, ondanks optimale behandeling. Deze patiënten hebben veel zorg nodig, wat hoge medische kosten met zich mee-

SUMMARY

In July 2020, the Dutch guideline Diagnostics and treatment of severe asthma was revised. The guideline was initiated by the Dutch Federation of Pulmonologists. This guideline is mainly meant for pulmonologists, but can also be useful for other health professionals involved in the care of patients with asthma. The definition of severe asthma is asthma that remains uncontrolled despite treatment with high doses of inhaled corticosteroids/long acting beta antagonists. Other factors that could contribute to the severity of asthma (like comorbidity, no therapy compliance, exposure to allergens) should be excluded.

brengt. De belangrijkste reden om de richtlijn te herzien, was het heroverwegen van de verschillende behandelingen. Met name nieuwe behandelingen worden in dit artikel uitgebreid besproken. Dit zijn (1) bariatrische chirurgie voor patiënten met ernstig astma en een BMI >35 m² en (2) fysiotherapie voor patiënten met ernstig astma en (ernstige) fysieke beperkingen. Zoals reeds in de vorige richtlijn stond vermeld, zijn biologicals voor patiënten met ernstig astma en een type 2-inflammatie ook een mogelijkheid. Ten opzichte van de vorige richtlijn zijn hier nieuwe varianten voor beschikbaar gekomen. (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2021;21(2):53-7)

Only in a small percentage of patients, uncontrolled asthma persists despite optimal treatment. These patients need intensive medical care, which results in high medical costs. The main reason for revising the guideline is to reevaluate the different treatments. This article mainly focuses on the new treatment options compared to the old guideline. New treatment options are (1) bariatric surgery for patients with severe asthma and a BMI >35m² and (2) physiotherapy for patients with severe asthma and (severe) physical limitations. Another important topic is treatment with different types of biologicals for patients with severe asthma and type 2 inflammation.

¹anios longziekten, ²longarts, beiden afdeling Longziekten, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. T. Strikwerda, Noordwest Ziekenhuisgroep, afdeling Longziekten, Postbus 501, 1800 AM Alkmaar, tel.: 072 548 72 00, e-mailadres: t.strikwerda@nwz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, ernstig astma, richtlijn.

Keywords: difficult to treat asthma, guideline, therapy.

ONTVANGEN 2 MAART 2021, GEACCEPTEERD 6 APRIL 2021.

INLEIDING

In juli 2020 is de richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma herzien.^{1,2} Deze richtlijn is voornamelijk bedoeld voor longartsen, maar ook bestemd voor andere zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg van astmapatiënten. De richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Nieuwe hoofdstukken in de richtlijn zijn bariatrische chirurgie en fysiotherapie. Dit artikel bespreekt de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige richtlijn.

DEFINITIE VAN ERNSTIG ASTMA

Volgens het RIVM waren in Nederland in 2019 naar schatting 586.200 personen met astma die voor hun klachten professionele zorg nodig hadden. Van deze astmapatiënten wordt 15-20% doorverwezen naar de tweede of derde lijn in verband met moeilijk behandelbaar astma. Slechts bij 3-4% van deze groep is sprake van ernstig astma.

De richtlijn benadrukt dat het van belang is dat er een verschil wordt gemaakt tussen patiënten met 'moeilijk behandelbaar astma' en patiënten met 'ernstig astma'. Deze definitie is overgenomen van het Global Initiative for Asthma.³ Moeilijk behandelbaar astma wordt gedefinieerd als astma dat, ondanks hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden (ICS), niet goed onder controle komt ten gevolge van onder andere slechte therapietrouw of slechte inhalatietechniek, psychosociale factoren, disfunctionele ademhaling, persisterende blootstelling aan triggers of niet (goed) behandelde comorbiditeit. Van ernstig astma wordt gesproken indien sprake is van:

1. Slecht gecontroleerd astma ('asthma control questionnaire' [ACQ]7 >1,5) en/of 2 exacerbaties of meer per jaar onder continue gebruik van hoge dosering ICS in combinatie met langwerkende bèta-agonisten (LABA).
2. Astma die alleen onder controle komt bij gebruik van orale corticosteroiden, naast hoge dosering ICS in combinatie met LABA.

Het is hierbij van belang dat bij deze groep patiënten alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, comorbiditeit optimaal is behandeld, prikkels die de klachten verergeren zoveel mogelijk worden vermeden, en dat de therapietrouw en inhalatietechniek zijn geoptimaliseerd.

OPZET RICHTLIJN

De richtlijn is opgedeeld in verschillende hoofdstukken over onder andere antifungale therapie, bariatrische chirurgie, biologicals, bronchiale thermoplastiek, fysiotherapie, leukotriënenreceptorantagonisten, longrevalidatie, macroliden, systemische corticosteroiden, theofylline en

tiotropiumbromide.² Zie *Tabel 1* voor een korte samenvatting van de aanbevelingen in de huidige richtlijn en de aanbevelingen die werden gedaan in de vorige richtlijn uit 2013.¹ De nieuwe richtlijn gaat ook in op het optimaliseren en monitoren van (ernstig) astmazorg en de organisatie van zorg. Nieuwe hoofdstukken in de richtlijn zijn: 'Fysiotherapie bij ernstig astma' en 'Bariatrische chirurgie als behandeling van moeilijk behandelbaar en ernstig astma'. Dit artikel focust zich op deze 2 nieuwe hoofdstukken om dieper in te kunnen gaan op de aangevoerde bewijsvoering en aanbevelingen.

BARIATRISCHE CHIRURGIE

(Morbide) obesitas is geassocieerd met zowel het ontstaan als het verergeren van astma en kan leiden tot een slechtere astmacontrole, frequentere astma-aanvallen en daling van de longfunctie. Gewichtsverlies is een behandeloptie voor astmapatiënten met (morbide) obesitas, aangezien 5-10% gewichtsverlies de ACQ reeds significant doet verbeteren.⁵ Onderzoek onder de algemene populatie met morbide obesitas toont echter aan dat gewichtsverlies door middel van dieet en/of beweging meestal niet tot permanent resultaat leidt.⁶ Bariatrische chirurgie kan wel leiden tot langdurig gewichtsverlies bij deze groep.⁷ Op dit moment wordt bariatrische chirurgie in Nederland vergoed bij een BMI van meer dan 40 kg/m² of bij een BMI van meer dan 35 kg/m² in combinatie met OSAS, diabetes mellitus of hypertensie. Voor deze indicaties is aangetoond dat bariatrische chirurgie een gunstig effect heeft op de mortaliteit en comorbiditeit, en dat de behandeling daarmee kosteneffectief is.

De richtlijn beschrijft in totaal 9 observationele studies waarin werd gekeken naar het effect van bariatrische chirurgie op patiënten met astma en (morbide) obesitas. Het grootste deel van de patiënten bestond uit vrouwen. Uitkomstmaten waren astmacontrole (ACQ en 'asthma control test'), kwaliteit van leven ('asthma quality of life questionnaire': AQLQ), verbetering van de longfunctie (FEV₁-percentage voorspeld), astma-aanvalfrequentie en het gebruik van corticosteroiden. Het onderzoek was niet specifiek gericht op patiënten met ernstig astma, maar ook op patiënten met mildere vormen van astma. In totaal ontvingen meer dan 2.371 astmapatiënten bariatrische chirurgie, tegenover meer dan 59 astmapatiënten die geen bariatrische chirurgie kregen. De follow-up varieerde 12 maanden-5 jaar. In de meeste studies werd een significant, gunstig effect gezien van bariatrische chirurgie op de uitkomstmaten. Afname in astma-aanvalfrequentie is slechts in 1 studie gemeten.

Bij bariatrische chirurgie lijkt geen verhoogd risico op aan

TABEL 1. Samenvatting van de aanbevelingen in de huidige richtlijn.

Advies nieuwe richtlijn	Interventie/behandeling	Bewijslast	Advies oude richtlijn
Behandelingen voor patiënten met ernstig astma	bariatrische chirurgie voor patiënten met een BMI >35 m ²	laag-zeer laag (GRADE)	niet benoemd in oude richtlijn
	fysiotherapie in de eerste lijn bij patiënten met een verminderde inspanningstolerantie of als vervolg op een revalidatie-traject	laag-zeer laag (GRADE)	niet benoemd in oude richtlijn
	tiotropiumbromide (Respimat)	geeft een kleine verbetering in FEV ₁ en een geringe, niet klinisch relevante vermindering van exacerbatiefrequentie, zonder verbetering van astmacontrole of kwaliteit van leven (hoog GRADE)	vergelijkbare aanbeveling
	biologicals bij patiënten met een specifiek fenotype astma in overleg met een expertisecentrum	grote mate van variatie in kwaliteit van bewijs tussen de verschillende middelen en uitkomstmaten	omalizumab (destijds de enige biological die beschikbaar was) kon worden overwogen bij allergisch astma
Behandelingen die met enige terughoudendheid kunnen worden overwogen	bronchiale thermoplastiek	laag-zeer laag (GRADE)	vergelijkbare aanbeveling
	macroliden	Mogelijk een klein, maar klinisch niet relevant effect op astmacontrole en kwaliteit van leven, en nauwelijks effect op longfunctie (redelijk GRADE). Mogelijk een reductie op het aantal astma-aanvallen (laag GRADE).	te overwegen als proefbehandeling bij niet-eosinofiel astma
Behandelingen die niet worden aanbevolen	systemische corticosteroiden	langdurige behandeling (>6 maanden) leidt zeer waarschijnlijk tot het optreden van aan corticosteroiden gerelateerde complicaties en toename van zorgbehoefte (redelijk GRADE)	te overwegen na overleg met een expertisecentrum
	antifungale therapie	laag	kon worden overwogen bij patiënten met ABPA
	leukotriënbehandeling	montelukast is niet effectief als 'add on'-therapie naast hoge dosis ICS zonder LABA (matige bewijslast)	proefbehandeling als 'add on'-therapie kon worden overwogen
	theofylline	geen literatuur die de aanbeveling onderbouwt	te overwegen

ABPA=allergische bronchopulmonale aspergillose, ICS=inhalatiecorticosteroiden, LABA= langwerkende bèta-agonisten.

astma gerelateerde complicaties te zijn.⁸ Binnen de groep met morbide obesitas en astma lijkt nog een verdere onderverdeling mogelijk te zijn. Patiënten met morbide obesitas, 'late onset'-astma en geen aanwijzingen voor type 2-inflammatie, worden gezien als patiënten met een apart fenotype astma. Deze groep heeft geen baat bij corticosteroiden of biologicals, omdat eosinofiele luchtweginflammatie ontbreekt; deze groep heeft dus een andere behandeling. Aan morbide obesitas gerelateerd astma, zonder aanwijzingen voor type 2-inflammatie, lijkt met name goed te responderen op door bariatrische chirurgie geïnduceerd gewichtsverlies.⁹ Dit geldt minder overtuigend bij aan morbide obesitas gerelateerd astma met type 2-inflammatie; dit inflammatoire patroon moet adequaat worden behandeld. Ondanks deze matige bewijsvoering en het ontbreken van

literatuur die specifiek heeft gekeken naar de groep patiënten met ernstig astma, adviseert de richtlijnwerkgroep om, na overleg met een astmakennis- of behandelcentrum, bariatrische chirurgie te overwegen bij patiënten met ernstig astma met een BMI van meer dan 35 kg/m². De werkgroep stuurt aan op het vergoeden van deze behandeling door de zorgverzekering.

FYSIOTHERAPIE

In de vorige richtlijn werd alleen longrevalidatie in de tweede en derde lijn besproken. In de nieuwe richtlijn wordt gekeken naar 2 soorten interventies: aerobe training en ademhalingsoefeningen. In totaal worden 6 gerandomiseerde studies genoemd die de effecten van aerobe therapie (training onder supervisie) onderzoekt, soms in combinatie met ademhalingstraining en educatie. De interventie

BOX 1. Voorwaarden om te spreken van goede astmacontrole.*

Van goede astmacontrole wordt gesproken indien sprake is van:

1. ACQ <1,5 of ACT >19;
2. Minder dan 2 astma-aanvallen per jaar;
3. Geen opname in het ziekenhuis ten gevolge van een astma-aanval;
4. FEV₁ >80% van voorspeld.

*Volgens de ATS/ERS-taskforce en GINA.^{3,4}

ACQ='asthma control questionnaire', ACT='asthma control test'.

werd vergeleken met geen training, of alleen ademhalings-training en educatie. De patiënten bestonden voornamelijk uit vrouwen met matig tot ernstig astma. In totaal werden meer dan 332 patiënten onderzocht. De onderzochte uitkomstmaten waren astmacontrole (ACQ), 6 minuten-wandeltest (6-MWT), kwaliteit van leven, VO₂ max (percentage van voorspeld) en bronchiale hyperreactiviteit (BHR). In 5 van de 6 studies werd een significant effect gezien op 1 of meerdere uitkomstmaten (voornamelijk kwaliteit van leven). De bewijskracht was echter meestal laag ten gevolge van bias en het geringe aantal patiënten. In de richtlijn worden 6 studies genoemd waarin het effect van ademhalingsoefeningen bij astmapatiënten wordt onderzocht. Het betreft 2 reviews en 4 gerandomiseerde studies. De uitkomstmaten zijn astmacontrole, kwaliteit van leven (AQLQ), 6-MWT en BHR. Slechts 2 studies rapporteerden de uitkomst van deze uitkomstmaten, waarbij 1 studie een significante verbetering constateerde qua astmacontrole, AQLQ en 6-MWT, en 1 studie alleen een significante verbetering constateerde qua astmacontrole. Ook voor deze studies werd de bewijskracht als laag beoordeeld. Ondanks de matige bewijskracht wordt in de huidige richtlijn geadviseerd om eerstelijnsfysiotherapie te overwegen bij patiënten met ernstig astma. Dit kan overwogen worden aansluitend op een revalidatietraject of bij patiënten met inspanningsintolerantie en/of functionele beperkingen. Deze uitspraak wordt met name gedaan op basis van ervaringen uit de praktijk. Een van de argumenten die deze uitspraak onderbouwt, is dat patiënten met ernstig astma vaak weinig bewegen omdat ze worden belemmerd door klachten van dyspnoe en vermoeidheid, en de angst voor het verslechteren van hun klachten na fysieke inspanning. Daarnaast zou eerstelijnsfysiotherapie een terugval kunnen voorkomen na een revalidatietraject in de tweede of derde lijn. De werkgroep pleit ervoor dat in de toekomst fysiotherapie wordt vergoed voor patiënten met ernstig astma, net zoals nu gebeurt voor ernstig COPD.

NIET MEER IN DE NIEUWE RICHTLIJN

Door de opmars van verschillende biologicals is voor orale corticosteroiden minder plaats in de behandeling van ernstig astma. In de vorige richtlijn werd nog geadviseerd om een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden te overwegen bij astmapatiënten bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks hoog gedoseerde (extra fijne) ICS en bronchusverwijders. In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd om eerst een behandeling met biologicals te overwegen en pas systemische corticosteroiden te overwegen indien biologicals niet aanslaan of als behandeling hiermee niet mogelijk is. Daarnaast wordt in de nieuwe richtlijn benadrukt dat systemische corticosteroiden alleen zinvol zijn bij patiënten met een bewezen type 2-inflammatie. In de nieuwe richtlijn wordt ook veel dieper ingegaan op alle mogelijke korte- en langetermijnbijwerkingen van systemische corticosteroiden. Benadrukt wordt om deze bijwerkingen goed te monitoren en indien nodig te behandelen, en de patiënt alert te maken op mogelijke klachten.

Ook de toepassing van steroïdsparende behandelingen wordt in de nieuwe richtlijn niet meer besproken. In de richtlijn van 2013 werd nog geadviseerd een behandeling met methotrexaat of goudpreparaten te overwegen bij patiënten met ernstig astma. Deze aanbeveling wordt inmiddels niet meer gedaan door de komst van verschillende biologicals.

De nieuwe richtlijn is terughoudender in het voorschrijven van antifungale therapie, leukotriënenreceptorantagonisten en theofylline. Waar deze behandelingen volgens de oude richtlijn nog konden worden overwogen, worden deze behandelingen in de nieuwe richtlijn niet aangeraaden. Wel kan tiotropiumbromide als aanvullende behandeling worden overwogen. Macroliden kunnen worden overwogen bij niet-eosinofiel astmapatiënten. De voorkeur gaat hierbij uit naar azitromycine.

LOPEND ONDERZOEK

Ook bronchiale thermoplastiek wordt opnieuw in de richtlijn besproken. Deze behandeling wordt tot op heden in Nederland nog niet vergoed en alleen in studieverband toegepast in gespecialiseerde centra. De richtlijn adviseert deze behandeling te overwegen in goed overleg met het behandelcentrum dat deze behandelingen toepast. Men hoopt dat door goede dataregistratie beter naar voren komt welke specifieke patiëntengroep het beste op deze behandeling respondeert.

ORGANISATIE VAN DE ZORG

In de richtlijn wordt niet alleen besproken hoe de zorgverlener de beste zorg kan verlenen aan astmapatiënten (met

als doel de kwaliteit van leven en fysiek functioneren van de patiënt te optimaliseren), ook wordt het belang van patiëntparticipatie benadrukt. Door het maken van een gemeenschappelijk zorgplan wordt de patiënt betrokken bij de behandeling. Hiermee wordt gestreefd naar beter ziekte-inzicht met als uiteindelijk doel een betere uitkomst.

Het is van belang voor de patiënt om de zorg rondom ongecontroleerd astma te structureren. Een verwijzing naar de longarts is nodig wanneer een patiënt in de eerste lijn onvoldoende controle krijgt over astma, terwijl alle stappen uit de NHG-standaard zijn doorlopen, of als de patiënt orale corticosteroiden nodig heeft om astma onder controle te houden. Een verwijzing naar een specifiek kennis- of behandelcentrum kan worden overwogen als, ondanks optimalisatie van de behandeling in de tweede lijn, nog steeds sprake is van ongecontroleerde ziekte. Indien de juiste diagnostiek en/of behandeling is ingezet, is het mogelijk om de patiënt weer terug te sturen naar de verwijzer of de zorg in samenspraak met de verwijzer te doen. In *Box 1* staan de voorwaarden waar een patiënt aan moet voldoen om te spreken van goede astmacontrole.

Om beter inzicht te krijgen in de groep patiënten met ernstig astma, is het RAPSODI-register opgezet ('registry of adult patients with severe asthma for optimal disease control'). Dit is een Nederlands register voor volwassen patiënten met ernstig astma, waarin informatie wordt verzameld over patiëntkarakteristieken, zorgconsumptie, ziekteverzuim en de behandelingen die worden aangeboden met hun (bij)werkingen. Deze database is bedoeld voor artsen, wetenschappers en beleidsmakers die betrokken zijn bij de zorg rondom ernstig astma. Het is niet verplicht om patiënten met ernstig astma in deze database te registreren, maar het wordt wel sterk aangeraden.

CONCLUSIE

De richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma is een nieuw herziene richtlijn van de Federatie Medisch Specialisten en kwam uit in juli 2020. De richtlijn is met name herzien om de verschillende behandelingen voor ernstig astma opnieuw te belichten. Bariatrische chirurgie bij patiënten met ernstig astma en een BMI van meer dan 35 m², en fysiotherapie in de eerste lijn voor patiënten met ernstig astma en (ernstige) fysieke beperkingen zijn nieuwe behandelingen die door de behandelaar volgens de werkgroep moeten worden overwogen. Daarnaast is door de opkomst van nieuwe biologicals veel veranderd binnen de zorg voor patiënten met ernstig astma en een type 2-inflammatie. Door de komst van deze middelen zal het voorschrijven van systemische corticosteroiden minder vaak zijn geïndiceerd. Het voorschrijven van methotrexaat

en goudpreparaten, zoals volgens de richtlijn uit 2013 nog kon worden overwogen, wordt nu niet meer geadviseerd.

REFERENTIES

1. NVALT. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 's-Hertogenbosch: NVALT: 2013.
2. NVALT-richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek_en_behandeling_van_ernstig_astma/startpagina_-_ernstig_astma.html .
3. Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Beschikbaar via: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf .
4. Holguin F, et al. Eur Respir J 2020;55:1900588.
5. Aaron SD, et al. Chest 2004;125:2046-52.
6. Wadden TA, et al. Int J Obes 1989;13 Suppl 2:39-46.
7. Sjöström L, et al. N Engl J Med 2007;357:741-52.
8. Van Huisstede A, et al. Thorax 2015;70:659- 67.
9. Dixon AE, et al. J Allergy Clin Immunol 2011;28:508-15.