

Belangrijkste wijzigingen

- Luchtwegobstructie is aanwezig bij een FEV₁/FVC-ratio (na bronchusverwijding) kleiner dan het 5^e percentiel (van de referentiewaarden); het gefixeerde afkappunt voor obstructie (FEV₁/FVC-ratio < 0,7) is vervallen.
- Om de mate van astmacontrole vast te stellen, worden 3 niveaus (goed, gedeeltelijk, slecht) onderscheiden op grond waarvan het beleid wordt aangepast.
- In de diagnostische fase wordt spirometrie verricht vóór en ná gestandaardiseerde bronchusverwijding.
- In de monitoringfase wordt gestandaardiseerde bronchusverwijding bij spirometrie niet aanbevolen, behalve bij gedeeltelijke of slechte astmacontrole; in deze fase wordt spirometrie verricht met behoud van de eigen luchtwegmedicatie van de patiënt.
- Bij langdurige (gedurende 3 jaar) goede astmacontrole met stap-1- of -2-medicatie is spirometrie in de monitoringfase niet meer nodig. Ook bij patiënten met een beperkte levensverwachting kan spirometrie achterwege gelaten worden.
- De Landelijke Transmurale Afspraak Astma bij volwassenen uit 2007 is herzien en opgenomen in deze standaard.

Kernboodschappen

- De diagnose astma wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek en wordt ondersteund door spirometrie. Bij patiënten met periodiek hoesten zonder dyspneu of expiratoir piepen is het aantonen van reversibiliteit met spirometrie obliagaat.
- Aanbevolen wordt niet te starten met onderhoudsmedicatie (inhalatiecorticosteroiden) voordat de diagnose astma voldoende zeker is gesteld.

Smeele I, Barnhoorn MJM, Broekhuizen BDL, Chavannes NH, In 't Veen JCCM, Van der Molen T, Muris JW, Van Schayck O, Schermer TRJ, Snoeck-Stroband JB, Geijer RMM, Tuut MK. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (derde herziening). Huisarts Wet 2015;58(3):142-54.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie van de NHG-Standaard Astma bij volwassenen (tweede herziening). Huisarts Wet 2007;50(11):537-51.

- Het streven naar een rookvrije omgeving is de belangrijkste niet-medicamenteuze maatregel.
- Voordat medicatie wordt verhoogd of uitgebreid, moeten onder andere de therapietrouw, de inhalatietechniek en het vermijden van prikkels ('TIP-aandachtspunten') worden geëvalueerd.
- Inhalatiecorticosteroiden (ICS) zijn de hoeksteen van de medicamenteuze behandeling van astma.
- Bij het niet bereiken van optimale astmacontrole met een ICS wordt een langwerkend bèta-2-sympathicomimicum (LABA) toegevoegd.

INLEIDING

De NHG-Standaard Astma bij volwassenen geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en monitoring van astma bij volwassenen. De overgang naar volwassen zorg wordt onder andere bepaald door de overgang van de middelbare school naar andere vormen van onderwijs of werk.¹

Bij deze herziening waren vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en het Longfonds (patiëntenvereniging) als werkgroep lid betrokken. De herziening is afgestemd op de Zorgstandaard Astma bij volwassenen.²

De huisarts wordt in staat geacht het merendeel van de volwassenen met

astma te begeleiden en te behandelen. Een deel van de zorg, zoals voorlichting, hulp bij stoppen met roken, spirometrie, inhalatie-instructie en monitoring, kan worden gedelegeerd aan een praktijkondersteuner (zie de NHG-uitgave Protocollaire Astma- en COPD-zorg). De inhalatie-instructie kan ook worden uitgevoerd door de apotheker. De zorg voor patiënten met astma wordt in een deel van de praktijken geleverd binnen een zorggroep als een ketenzorgprogramma met andere zorgverleners zoals de longarts.

De standaard bevat aanbevelingen voor transmurale afspraken, die samen met de NVALT zijn opgesteld. Deze vervangen de Landelijke Transmurale Afspraak Astma bij volwassenen (NHG-LTA Astma bij volwassenen 2007).

De behandeling is gericht op het bereiken van een goede astmacontrole en de persoonlijke behandeldoelen van de patiënt.³ Centraal hierbij staan de door de patiënt ervaren klachten en de manier waarop de patiënt hiermee omgaat. Bij diagnostische problemen of bij moeilijk in te stellen astma wordt samenwerking met en/of verwijzing naar een longarts aanbevolen (zie *Transmurale Afspraak*).

De diagnostiek en behandeling van andere oorzaken van dyspneu, zoals pneumonie, hartfalen, longembolie of een angststoornis, vallen buiten het bestek van deze standaard (zie ook de

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal berede-

neerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

NHG-Standaarden Acuut hoesten, Hartfalen en Angst).

Patiënten met astma én COPD (ook wel 'astma en COPD overlapsyndroom', afgekort 'ACOS' genoemd) worden medicamenteus behandeld volgens de NHG-Standaard Astma bij volwassenen en niet-medicamenteus (bijvoorbeeld middels leefstijladviezen) volgens de NHG-Standaard COPD.

ACHTERGRONDEN

Epidemiologie en beloop

Astma begint meestal op de jonge kinderleeftijd, maar kan ook na het 50^e jaar voor het eerst optreden.⁴ De incidentie van astma in de huisartsenpraktijk is bij volwassenen ongeveer 6 per 1000 patiënten per jaar en daalt licht met de leeftijd. De prevalentie in de huisartsenpraktijk is 35 per 1000 patiënten en neemt af van 35 tot 40 per 1000 bij jongvolwassenen tot 26 per 1000 patiënten bij 75-plussers.⁵ In de huisartsenpraktijk wordt astma bij volwassenen gemiddeld 1,5 maal vaker vastgesteld bij vrouwen dan bij mannen.

Bij ongeveer de helft van de patiënten met astma is in de praktijk goede astmacontrole te bereiken.⁶ Astma vermindert de levensverwachting nauwelijks.

Pathofysiologie en etiologie

Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijnstof, mist, kou, virale infecties), met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. De eigenschap van de luchtwegen om met een versterkte bronchusobstructie te reageren op de genoemde prikkels waarop mensen zonder astma niet of nauwelijks reageren, wordt bronchiale hyperreactiviteit genoemd. Astma is een heterogeen ziektebeeld. Allergisch astma is de meest voorkomende uitingsvorm. Andere uitingsvormen zijn bijvoorbeeld astma geïnduceerd door acetylsalicylzuur, arbeidsgerelateerd astma en astma dat

op de volwassen leeftijd ontstaat (*late onset asthma*). Deze laatste vorm is vaak niet allergisch en treedt vaker op na een doorgemaakte luchtweginfectie.

Allergisch astma en allergische rinitis komen vaak in combinatie voor. Bij beide aandoeningen spelen dezelfde pathofysiologische mechanismen een rol. Astma heeft een complexe achtergrond. Behalve genetische factoren spelen omgevingsfactoren een belangrijke rol bij het ontwikkelen van astma, zoals sensibilisatie voor inhalatieallergenen en blootstelling aan niet-allergische prikkels (bijvoorbeeld werkgerelateerde stoffen).⁷ Adequate behandeling van allergische rinitis lijkt van belang voor het bereiken van de behandeldoelen van astma.⁸

Abstract

Smeele I, Barnhoorn MJM, Broekhuizen BDL, Chavannes NH, In 't Veen JCCM, Van der Molen T, Muris JW, Van Schayck O, Schermer TRJ, Snoeck-Stroband JB, Geijer RMM, Tuut MK. Dutch College of General Practitioners' guideline Adults with asthma (third revision). Huisarts Wet 2015;58(3):142-54.

The Dutch College of General Practitioners' Guideline on Asthma Management in adults replaces the previous version (Huisarts Wet 2007;50(11):537-51). The revised guideline provides information and advice about the primary care management of adults with asthma.

Asthma is diagnosed, based on signs and symptoms, and on physical examination. Diagnostic spirometry may provide additional relevant information. Spirometry, including a reversibility test, is obligatory in patients with recurrent cough without dyspnoea or wheezing. Adoption of the Global Lung Function Initiative 2012 prediction equations has led to a new definition of airway obstruction as a post-bronchodilator FEV₁/FVC-ratio < 5th percentile (p₅) of reference values. Adults with symptoms of asthma should be offered a respiratory allergen screening test, because confirmed allergy may modify the treatment strategy.

The goal of asthma management is to achieve optimal asthma control, defined as daytime symptoms occurring less than twice a week, no nocturnal symptoms, no limitation of activities, reliever/rescue treatment used maximally twice a week, and normal spirometry findings, whether or not with medication (in the lowest possible dose and frequency, and with minimal side effects). Treatment goals are set in accordance with the patient's own treatment goals.

Smoking by patients, or in their surroundings, should be strongly discouraged. This is the most important non-medical treatment recommendation.

A short-acting beta agonist (SABA) is the first choice if symptoms are intermittent (step 1), whereas an inhaled corticosteroid (ICS) is recommended if patients have symptoms more than twice a week (step 2). The Guideline Working Group recommends not starting with ICS before the asthma diagnosis has sufficiently been established. If there are persistent symptoms and asthma is poorly controlled, a long-acting beta agonist (LABA) should be added to ICS (step 3). If asthma is not controlled with step 3 medication, and diagnosis, compliance, inhaler technique, and avoidance of (non-)allergic exposure are all adequate, the patient should be referred to a pulmonologist (step 4).

Monitoring is not necessary in patients with good asthma control and step 1 medication. Other patients should be monitored annually. Patients with partially or uncontrolled asthma should be monitored more tightly. Spirometry (without reversibility testing, in patients continuing their reliever and/or controller medication) in the monitoring phase is only recommended in patients with step 3 medication, smokers, and patients with partially or uncontrolled asthma.

The guideline also contains recommendations for the management of exacerbations and referral to, and consultation with, specialized care.

De volgende factoren kunnen de astma-klachten verergeren:

- allergische prikkels, bijvoorbeeld door huisstofmijt, huisdieren, pollen en beroepsgebonden allergenen;⁹
- niet-allergische prikkels, zoals virale infecties, (tabaks)rook, fijnstof, werkgerelateerde stoffen (zoals schoonmaakmiddelen), lichamelijke inspanning en stress;¹⁰
- geneesmiddelen, zoals acetylsalicylzuur, NSAID's, (niet-selectieve) orale bètablokkers.¹¹

Bij patiënten ouder dan 40 jaar is het onderscheid tussen astma en COPD niet altijd goed mogelijk [tabel 1] en kan er bovendien sprake zijn van de combinatie astma en COPD.¹² Bij patiënten met

Tabel 1 Verschillen tussen astma en COPD

	Astma	COPD
Belangrijkste risicofactor	Atopie	Roken
Luchtwegobstructie	Wisselend, in de regel reversibel	Per definitie deels irreversibel
Pathofysiologie	Chronische ontsteking in alle luchtwegen, meestal gevoelig voor corticosteroiden	Chronische ontsteking met name in de kleine luchtwegen, relatief ongevoelig voor corticosteroiden
Leeftijd	Alle leeftijden	Meestal > 40 jaar
Beloop	Overwegend gunstig met variabele symptomen	Overwegend chronisch met geleidelijk progressieve symptomen
Allergologisch onderzoek	Geïndiceerd	Niet geïndiceerd
Longfunctie	Overwegend normaal (of met reversibele obstructie)	Blijvend verminderd (irreversibele obstructie)
Levensverwachting	(Vrijwel) normaal bij optimale behandeling	Verminderd, ook bij optimale behandeling
Inhalatiecorticosteroiden (ICS)	Meestal geïndiceerd, behalve bij weinig frequente klachten	Niet geïndiceerd, behalve bij frequente exacerbaties

astma kunnen op middelbare leeftijd, door roken of door langer bestaande ontsteking die onvoldoende behandeld is, structurele veranderingen ontstaan, waardoor de luchtwegvernauwing naast een reversibele ook een irreversibele component krijgt (astma met persisterende obstructie/astma met COPD-component). Overigens is bij ernstig astma, ook met een maximale behandeling, een irreversibele verandering van de luchtwegen soms niet te voorkomen. Daarnaast kan bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van astma sprake zijn van irreversibele verandering van de luchtwegen omdat inhalatiecorticosteroiden (ICS) voor 1970 nog niet beschikbaar waren. Ook kunnen patiënten die roken en vanaf hun 40^e jaar klachten ontwikkelen astma-kenmerken blijken te hebben zoals aanwijzingen voor allergie of reversibiliteit (COPD met astma-component). Bij deze patiënten is de diagnose astma bepalend voor het verdere medicamenteuze beleid en de COPD-component voor het niet-medicamenteuze beleid. De aandoening die in de behandeling het meest op de voorgrond staat, wordt gehanteerd als hoofddiagnose.

Spirometrie

Voor de diagnostiek van astma en monitoring van de behandeling wordt spirometrie aanbevolen. De spirometrische parameters zoals FEV₁, FVC en FEV₁/FVC-ratio worden geïnterpreteerd met

behulp van referentiewaarden (voorspelde waarden). In 2014 is in overleg met andere betrokken Nederlandse beroepsorganisaties besloten de voorspelde waarden van de *European Community for Steel and Coal* (ECSC 1983) te vervangen door actuelere voorspelde waarden van het *Global Lung Function Initiative*, zoals ook de *European Respiratory Society* adviseert (GLI2012). Daarnaast is besloten voor het onderscheid tussen wel of geen luchtwegobstructie bij personen met een mogelijke longaandoening een statistisch correct en klinisch gevalideerd afkappunt te kiezen, namelijk een waarde kleiner dan het 5^e percentiel van de referentiepopulatie (p_{5}^* ; ook wel *lower limit of normal* 5%, LLN5%). Toepassen van de aanbevelingen van de GLI2012 heeft onder andere tot gevolg dat het belangrijkste nadeel van de gefixeerde FEV₁/FVC-ratio (< 0,7) als maat voor obstructie, namelijk overdiagnostiek van obstructie bij personen ouder dan 50 jaar en onderdiagnostiek onder die leeftijd, vermeden wordt.¹³

Afhankelijk van de plaatselijke mogelijkheden en de deskundigheid in de huisartsenpraktijk om spirometrie te verrichten en de uitslagen daarvan te interpreteren, wordt gekozen voor spirometrie in de eigen praktijk of op aanvraag in een diagnostisch centrum of longfunctielaboratorium. Zo nodig kan de huisarts ook kiezen voor (tele)consultatie van de kaderhuisarts of longarts, of een diagnostische verwijzing naar

de longarts, met het verzoek om terugverwijzing na de diagnostische fase. Enkelvoudige FEV₁-meters – waarmee geen flowvolumecurve kan worden geproduceerd – worden niet aanbevolen in de diagnostische fase.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Het uitgangspunt voor de diagnostiek is een patiënt die – voor het eerst of na een lange periode zonder medicatie of controles – komt met klachten van dyspneu, een piepende ademhaling of langer dan drie weken bestaande hoestklachten. Ook bij minder specifieke klachten zoals snelle vermoeidheid of conditievermindering kan de huisarts astma overwegen. De diagnose astma wordt veelal gesteld na meerdere consulten.

Anamnese

De huisarts besteedt aandacht aan de volgende zaken:

Aard en ernst van de luchtwegklachten

- piepende ademhaling, (duur van het) hoesten, kortademigheid in combinatie met piepen;
- klachten overdag en 's nachts en frequentie daarvan;
- invloed van de klachten op het functioneren overdag, thuis of elders (ziekteverzuim) en op de nachtrust;
- frequentie en duur van de episoden (incidenteel, regelmatig, dagelijks) en de duur van symptoomvrije intervallen.

Voorgeschiedenis

- leeftijd waarop de klachten zijn ontstaan;
- frequente luchtweginfecties of periodes met hoesten, piepen of door de patiënt gemelde 'bronchitis';
- atopische aandoeningen: constitutieve eczeem of allergische rinitis;
- mogelijk verband met geneesmiddelen zoals acetylsalicylzuur, NSAID's, (niet-selectieve) orale bètablokkers, parasymphaticomimetica en conserveermiddelen in inhalatiemedicatie;
- eerder verricht allergologisch onderzoek of longfunctieonderzoek;
- in het verleden gebruikte medicatie voor de luchtwegen en het effect daarvan;

- preventieve maatregelen die de patiënt heeft getroffen en het effect daarvan.

Familie

- het vóórkomen van astma of atopische aandoeningen bij eerstegraadsfamilieleden.

Aanwijzingen voor allergische prikkels

- klachten die passen bij allergische rinitis, zoals niezen, een loopneus, jeuk in neus of ogen, of een (hardnekkig) verstopte neus (continu of intermitterend);
- vóórkomen of verergeren van klachten in een vochtige of stoffige omgeving (huisstofmijt), in voorjaar of zomer (pollen van bomen, grassen, onkruiden), bij contact met dieren (katten, honden, knaagdieren, paarden) of door andere factoren.

Aanwijzingen voor niet-allergische prikkels

- persisterende klachten na virale luchtweginfecties;
- klachten of verergering van klachten bij blootstelling aan koude lucht, mist, (tabaks)rook, fijnstof, baklucht, verflucht, parfumluchtjes;
- klachten van piepen, kortademigheid en hoesten tijdens of na lichamelijke inspanning.

Roken

- huidig of voormalig rookgedrag, aantal jaren dat men gerookt heeft en het gemiddelde aantal sigaretten per dag (eventueel uitgedrukt in aantal ‘pakjaren’: een pakjaar is gelijk aan twintig sigaretten per dag gedurende een jaar), op welke leeftijd men met roken is begonnen;
- roken door anderen (gezinsleden, huisgenoten).

Werk en vrije tijd

- relatie van klachten met het werk, gevolg van klachten voor het werk;
- beroep met blootstelling aan allergische of niet-allergische prikkels zoals schilder, tuinder, kapper, bakker, schoonmaakpersoneel, agrariër, brandweer of werknemer in de steen- of metaalindustrie, of graanverwerking;¹⁴
- hobby’s (duivenmelker).

Lichamelijk onderzoek

De huisarts:

- let op de mate van dyspneu, de ademhalingsfrequentie, het gebruik van hulpademhalingspijpen en de stand van de thorax;
- ausculteert de longen en let op de aanwezigheid van een verlengd expirium en/of expiratoir piepen,¹⁵ en bepaalt bij ernstige dyspneu de ademhalings- en hartfrequentie.¹⁶

Ander lichamelijk onderzoek wordt verricht als de anamnese daartoe aanleiding geeft.

Aanvullend onderzoek

Verricht aanvullend onderzoek zoals spirometrie [tabel 2] en allergologisch onderzoek bij aanwijzingen voor astma, zoals:

- periodiek optreden van dyspneu, expiratoir piepen en/of langdurig hoesten met klachtenvrije intervallen;

- een relatie tussen de klachten en blootstelling aan allergische of niet-allergische prikkels;
- astma in de voorgeschiedenis.

De spirometers en de uitvoering van het spirometrisch onderzoek vereisen een aantal kwaliteitsvoorzorgen (zie de NHG-uitgave Protocollaire Astma- en COPD-Zorg).

Aanbevolen wordt om niet te starten met ICS voordat de diagnose astma met voldoende zekerheid is gesteld.¹⁷

- Herhaal de spirometrie in de diagnostische fase na 6 tot 12 weken bij licht verlaagde waarden van de FEV₁/FVC-ratio na bronchusverwijding of bij diagnostische twijfel tussen astma en COPD.²¹ Dit onderzoek vindt bij voorkeur plaats ten tijde van klachten.
- Door de natuurlijke variabiliteit van de spirometrische waarden en door de aard van de aandoening (aanvalsge-

Tabel 2 Spirometrie: procedures en interpretatie (zie ook [tabel 5])

	Diagnostische fase	Monitoring fase
Gebruik van eigen luchtwegmedicatie	Vóór de test gedurende 4 uur geen kortwerkende en gedurende 12-48 uur (afhankelijk van de werkingsduur) geen langwerkende luchtwegverwijdergebruiken	Eigen luchtwegmedicatie kan gecontinueerd worden
Gestandaardiseerde bronchusverwijding	Altijd geïndiceerd	Niet geïndiceerd behalve bij: <ul style="list-style-type: none"> ■ discrepantie van klachten en spirometrieuitslagen ■ afwijkende FEV₁/FVC-ratio, bijvoorbeeld omdat er twijfel is aan de diagnose ■ bij gerede twijfel over gebruik van de eigen luchtwegmedicatie
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> ■ Test (blazen flowvolumecurve) volgens internationaal geaccepteerde aanbevelingen¹⁸ ■ Dien gestandaardiseerde bronchusverwijding toe (salbutamol 100 microg via dosis-aerosol en voorzetkamer in 4 afzonderlijke inhalaties met interval van 30 seconden)¹⁹ ■ Test opnieuw na 15 minuten 	Test (blazen flowvolumecurve) volgens internationaal geaccepteerde aanbevelingen
Interpretatie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geen obstructie: normale FEV₁/FVC-ratio (≥ 5^e percentiel van referentiepopulatie) na bronchusverwijding; dit sluit COPD uit, maar sluit astma niet uit ■ Persisterende obstructie: afwijkende FEV₁/FVC-ratio (< 5^e percentiel) na bronchusverwijding; dit is een aanwijzing voor COPD, maar sluit astma niet uit ■ Reversibiliteit: FEV₁-toename ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding met ≥ 12% én ≥ 200 ml; dit wijst op astma (ook bij een normale FEV₁/FVC-ratio), maar sluit COPD niet uit²⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fysiologische daling: daling van FEV₁ over ten minste 3 jaar (≥ 3 metingen) met gemiddeld 35 ml/jaar of minder ■ Bij persisterende obstructie of niet-fysiologische daling: dit is een teken van verminderde astmacontrole: ga oorzaak na en pas beleid aan

^o Voor frequentie van monitoren: zie [tabel 5].

wijs optredende bronchusobstructie) is het lang niet altijd mogelijk de diagnose astma op basis van één spirogram te objectiveren. Bij een blijvend vermoeden van astma wordt dan geadviseerd in een periode met klachten het spirometrisch onderzoek te herhalen, qua tijdstip zo dicht mogelijk bij het moment waarop de klachten optreden (werk, 's nachts, bij inspanning).

- Bij blijvende onzekerheid over de diagnose astma (bij patiënten met klachten zonder aangetoonde reversibele luchtwegobstructie) kan een histamine- of metacholineprovocatietest, veelal in de tweede lijn, en/of een diagnostische consultatie van de longarts worden overwogen. Een normale provocatietest sluit astma vrijwel uit.²² Het aanvragen van aanvullende diagnostiek geldt ook bij het niet bereiken van de behandeldoelen met stap-3-medicatie en twijfel over de diagnose.

Allergologisch onderzoek

- Bij alle patiënten met (aanwijzingen voor) astma wordt allergologisch onderzoek aanbevolen met behulp van een screeningstest op inhalatieallergenen in het bloed.²³
- Bij een positieve test zal het laboratorium vaak direct het allergeenspecifieke IgE bepalen van de meestvoorkomende inhalatieallergenen (huisstofmijt, gras-, boom- en kruidpollen, honden- en kattenepitheel, en schimmels). Als dit niet zo is, vraagt de huisarts bepalingen aan van allergeenspecifiek IgE van huisstofmijt en – als er een kat of hond in huis of de omgeving aanwezig is – van katten- en hondenepitheel. Bij het vermoeden van een allergie voor andere dieren waarop niet getest wordt in een screeningstest zoals cavia, konijn, paard en vogel vraagt de huisarts – ook als het screeningsonderzoek negatief is – het betreffende allergeenspecifieke IgE aan.
- Bloedonderzoek op inhalatieallergenen heeft (omdat dit minder belastend is voor de patiënt) de voorkeur boven huidpriktests.
- Onderzoek naar sensibilisatie van voedselallergenen heeft geen toegevoegde waarde.

Overig aanvullend onderzoek

- Bij een discrepantie tussen de klachten en de spirometrische afwijkingen (chronisch hoesten of dyspneu en betrekkelijk geringe spirometrische afwijkingen) wordt een X-thorax aanbevolen of eventuele verwijzing naar de longarts voor aanvullende diagnostiek. Het meten van de perifere zuurstofsaturatie maakt geen onderdeel uit van de diagnostiek van astma.

Evaluatie

- De diagnose astma wordt gesteld bij patiënten die periodiek klachten hebben van dyspneu en expiratoir piepen al dan niet met hoesten. Reversibiliteit na bronchusverwijding bij spirometrie ondersteunt de diagnose [tabel 2]. Bij patiënten met periodiek hoesten zonder dyspneu of expiratoir piepen is het aantonen van reversibiliteit of hyperreactiviteit (met een histamine- of metacholineprovocatietest) obligaats.
- Astmaklachten die optreden tijdens of na inspanning (*inspanningsastma*) bij patiënten bekend met astma zijn vaak een uiting van slechte astmacontrole. Inspanningsastma dient te worden onderscheiden van kortademigheid door bewegingsarmoede of bij overgewicht of obesitas en soms van inspanningsgeïnduceerde bronchusobstructie (*exercise induced bronchoconstriction*), dat vooral voorkomt bij sporters zonder voorgeschiedenis van astma of atopie.²⁴
- Afwezigheid van obstructie en reversibiliteit (ten tijde van klachten) en een normale histamine- of metacholineprovocatietest maken de diagnose astma onwaarschijnlijk.
- Een *allergische oorzaak* is aannemelijk bij patiënten met astma met een positieve test op inhalatieallergenen of bij patiënten die daarnaast klachten hebben van allergische rinitis.
- Het bestaan van *COPD naast astma* (astma met persisterende obstructie) is aannemelijk bij patiënten ouder dan veertig jaar met:
 - een anamnestic vermoeden van astma (aard van het klachtenpatroon, astma in de voorgeschiedenis, atopische aandoening bij de

patiënt zelf of bij eerstegraadsfamilieleden) én

- een anamnestic vermoeden van COPD (relevante rookgeschiedenis of een andere risicofactor voor COPD) én
- herhaaldelijk vastgestelde reversibiliteit in combinatie met een persisterend afwijkende FEV₁/FVC-ratio na gestandaardiseerde bronchusverwijding.
- Afwezigheid van reversibiliteit sluit de diagnose astma (naast COPD) niet uit; dit kan voorkomen bij astma dat voor het eerst op volwassen leeftijd optreedt, vaak gepaard gaand met chronische niet-allergische rinosinuitis.
- Differentiaaldiagnostisch kunnen andere oorzaken van dyspneu overwogen worden zoals dysfunctioneel ademen, angststoornis, obesitas, pneumonie of longembolieën. De behandeling van astma kan gecompliceerd worden door comorbiditeit zoals obesitas, allergische rinitis en chronische niet-allergische rinosinuitis.

RICHTLIJNEN BELEID

Het doel van de behandeling van volwassenen met astma is het bereiken van optimale astmacontrole,²⁵ dat wil zeggen het bereiken van de doelen van goede astmacontrole (geen klachten overdag en 's nachts, geen beperkingen, normale spirometrie al dan niet met medicatie in een zo laag mogelijke dosering en toedieningsfrequentie en met zo weinig mogelijk bijwerkingen), afgestemd op de persoonlijke behandeldoelen van de patiënt. Goede astmacontrole is niet altijd haalbaar vanwege moeilijk behandelbaar astma of de combinatie van astma en COPD bij ouderen. De huisarts en de patiënt maken afspraken over haalbare (persoonlijke) behandeldoelen om overbehandeling te voorkomen en over de gewenste frequentie van monitoring om onderbehandeling te vermijden.²⁶

Patiënten met nog niet-gediagnosticeerd astma, die de huisarts bezoeken met een (ernstige) astma-exacerbatie, worden behandeld volgens de richtlijnen die in de paragraaf *Beleid bij exacerbaties* worden beschreven. Bij vervolcontacten wordt dan de (aanvullende) diagnostiek uitgevoerd zoals hierboven aangegeven.

Voorlichting

De huisarts gaat na wat een patiënt al weet en aan welke voorlichting behoefte is. Hierbij komen de volgende onderwerpen aan bod:

- *Aard van de aandoening.* Leg uit dat astma een in het algemeen goed behandelbare aandoening is, waarbij de klachten uitgelokt kunnen worden door allergische prikkels (vooral door huisstofmijt en huisdieren), en door niet-allergische prikkels (zoals virale infecties, rook, fijnstof, inspanning of stress). Sport en bewegen is goed mogelijk en wordt aanbevolen.
- *Manier waarop de patiënt met zijn aandoening omgaat.* Bespreek belemmeringen in het functioneren door angst voor kortademigheid of weerstand voor het gebruik van inhalatiemedicatie in gezelschap.
- *Doel en werking van de geneesmiddelen.* Bespreek dat bij weinig frequente klachten een kortwerkende luchtwegverwijder wordt gegeven, die de patiënt kan gebruiken bij symptomen. Bij frequentere klachten is daarnaast een onderhoudsbehandeling nodig, waarbij therapietrouw van groot belang is voor het bereiken van goede astmacontrole.
- *Instructie van de inhalatietechniek.* Geef instructies voor het gebruik van de medicatie. De inhalatie-instructie is ook een taak van de apotheker en dient op elkaar te worden afgestemd.²⁷ Vraag de patiënt bij de controles altijd de geneesmiddelen en inhalatoren mee te nemen om eventuele fouten in de inhalatietechniek te corrigeren.
- *Behandeldoelen.* De huisarts bespreekt met de patiënt wat de (persoonlijke) doelen van de behandeling zijn en legt dit bij voorkeur vast in een individueel zorgplan samen met afspraken rond zelfmanagement en het beleid bij exacerbaties.
- *Influenzavaccinatie.* Patiënten met astma met een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden komen in aanmerking voor jaarlijkse influenzavaccinatie (zie de NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie). De indicatie voor griepvaccinatie wordt bij iedere individuele patiënt regelmatig opnieuw overwogen.²⁸

- *Zorgproces.* De huisarts overlegt met de patiënt over de gewenste frequentie van controleafspraken en de rol van de praktijkondersteuner daarbij en over de rol van de apotheker, afhankelijk van de lokale afspraken over medicatiebewaking en inhalatie-instructie.

Ter ondersteuning van de mondelinge uitleg kan de huisarts schriftelijke informatie meegeven of verwijzen naar www.thuisarts.nl en specifiek voor inhalatie-instructie naar de instructiefilmpjes op www.apotheek.nl. Daarnaast kan worden verwezen naar de patiëntenvereniging van het Longfonds voor de patiëntenversie van de Zorgstandaard astma bij volwassenen voor praktische informatie en voor de Longpunten (ontmoetingsplekken voor longpatiënten, zie www.longfonds.nl).

Zelfmanagement

Bij de behandeling speelt de patiënt zelf een belangrijke rol.²⁹ De huisarts stimuleert de patiënt zelfstandig keuzes te maken bij dagelijkse bezigheden die mogelijk beïnvloed worden door astma en bevordert dat de patiënt actief participeert in de behandeling van de aandoening. Hierdoor zal de patiënt meer gemotiveerd zijn om de aandoening onder controle te krijgen. Belangrijke elementen van zelfmanagement zijn patiëntgerichtheid, gezamenlijke besluitvorming over de aanpak, een coachende rol van de huisarts en een individueel zorgplan.^{30,31}

De huisarts en de patiënt bepalen samen welke mate van zelfmanagement geschikt is en of een schriftelijk (of elektronisch) individueel zorgplan gewenst is.

In overleg met de patiënt worden de *persoonlijke behandeldoelen* aan de hand van de algemene behandeldoelen van goede astmacontrole besproken en vastgesteld en bij voorkeur vastgelegd in een individueel zorgplan; dit is vooral zinvol bij patiënten met een zwaardere ziektelast. In het individuele zorgplan worden bijvoorbeeld behandeldoelen, afspraken over de frequentie van controles, leefstijlverandering, medicatie, het beleid bij exacerbaties en eventuele afspraken

met andere zorgverleners vastgelegd. Bij adequaat zelfmanagement is het mogelijk om patiënten zelf verantwoordelijk te maken voor aanpassing van de dosering luchtwegverwijder en/of inhalatiecorticosteroid bij een exacerbatie. Voorwaarde hiervoor is een mondelinge en schriftelijke instructie, bij voorkeur middels een actieplan waarin ook beschreven wordt wanneer contact op te nemen met de praktijk, bijvoorbeeld bij klachten die onvoldoende reageren op de behandeling.

Belangrijke aandachtspunten bij zelfmanagement zijn:

- een gezonde leefstijl (niet roken, voldoende bewegen, evenwichtige voeding en gewichtsreductie, (indien van toepassing));
- TIP-aandachtspunten (therapietrouw, adequate inhalatietechniek, het vermijden van prikkels die klachten uitlokken of verergeren);
- doseringsaanpassingen in medicatie bij een exacerbatie;
- omgaan met symptomen en lichamelijke, sociale en psychische gevolgen van de aandoening.

Samen met de patiënt bepaalt de zorgverlener hoe de zelfmanagementondersteuning eruit komt te zien. Hierbij staan de wensen en verwachtingen van de patiënt centraal. Gerichtte ondersteuning met aandacht voor individuele behoeften is extra belangrijk bij patiënten die minder goed toegerust zijn op een actievere rol in de zorg.

Niet-medicamenteuze adviezen

Niet-roken. Roken kan leiden tot een versnelde afname van de FEV₁, en een verkorting van de levensduur. Daarnaast verergerd roken het beloop van astma en neemt de werkzaamheid van ICS af.³² Stoppen met roken remt de versnelde achteruitgang van de longfunctie. Tabaksgebruik is een verslavingsziekte. Het verdient daarom aanbeveling voor het stoppen met roken een gestructureerde aanpak te volgen, zoals een krachtig 'stoppen met roken'-advies door de huisarts, gevolgd door intensieve begeleiding door bijvoorbeeld een deskundige praktijkondersteuner. Een gedragsmatige

aanpak, ondersteund door medicamenteuze behandeling, verdubbelt de kans op langdurige abstinentie.³³ Voor adviezen wordt verwezen naar de NHG-Standaard Stoppen met roken. Bij diegenen die niet gemotiveerd zijn of bij wie het stoppen met roken niet lukt, is het zinvol op een later tijdstip opnieuw de motivatie om te stoppen en eventuele barrières te bespreken. Raad roken door huisgenoten (in aanwezigheid van de patiënt) en in gemeenschappelijke ruimtes af.

Bewegen. De huisarts adviseert de patiënt te bewegen volgens de Nederlandse norm gezond bewegen (dagelijks een half uur matig intensief bewegen, zoals wandelen, fietsen, zwemmen of fitness).³⁴ De huisarts overlegt met de patiënt welk beweegadvies het meest haalbaar is. Als de patiënt onvoldoende beweegt door aanhoudende (angst voor) dyspneu en/of ADL-activiteiten minder goed uitgevoerd kunnen worden, bespreekt de huisarts een verwijzing naar een gespecialiseerde (psychosomatisch) oefen- of fysiotherapeut, bij voorkeur met aantekening COPD/astma. Bij inspanningsgebonden bronchusobstructie bij topsporters adviseert de huisarts een adequate warming-up en neusademhaling. Het verdere (medicamenteuze) beleid is bij deze laatste groep hetzelfde als bij astma.

Obesitas. De huisarts bespreekt gewichtsreductie en een evenwichtige voeding bij patiënten met astma en obesitas omdat obesitas en de daarmee gepaard gaande aandoeningen de behandeling van astma compliceren en verwijst desgewenst daarvoor naar een diëtist.³⁵

Prikkelreductie. Het bewijs voor de effectiviteit van huisstofmijtsanering is beperkt.³⁶ De huisarts kan bij patiënten met een positieve test op inhalatieallergenen bij wie met stap-1- en -2-medicatie geen goede astmacontrole bereikt wordt aandacht besteden aan het vermijden van contact met huisdieren³⁷ en vermindering van de blootstelling aan huisstofmijt (rekening houdend met de (financiële) mogelijkheden).³⁸

Daarnaast kan het vermijden van niet-allergische prikkels besproken worden afhankelijk van een anamnestic verband met deze prikkels (bijvoorbeeld

parfumlucht, baklucht, overgang van warme naar koude lucht, inspanning).

Werk. Het tijdig onderkennen van arbeidsgerelateerd astma (beroepsastma en door werk verergerend astma) is van belang bij de diagnostiek en behandeling, gezien het risico op verergering.³⁹ Astma waarbij de mate van controle negatief wordt beïnvloed door werk is van belang bij werkbegeleiding, re-integratie en revalidatie. Tijdsge afstemming tussen de betrokkenen (patiënt, huisarts, bedrijfsarts en longarts) is hierbij zinvol. Adviseer de patiënt bij werkgerelateerde problemen contact op te nemen met de bedrijfsarts en zorg dat het beleid wordt afgestemd.

Medicamenteuze behandeling

Bij de behandeling van astma wordt gebruikgemaakt van inhalatiemiddelen. Hierbij kan de huisarts in overleg met de patiënt kiezen tussen dosisaerosolen (met voorzetkamer) en poederinhalatoren:⁴⁰

- dosisaerosolen: een niet-ademgestuurde dosisaerosol dient altijd in combinatie met een voorzetkamer gebruikt te worden, tenzij de patiënt adequaat een dosisaerosol kan gebruiken; een dosisaerosol zonder voorzetkamer heeft als nadeel dat het tegelijk indrukken en inademen lastig is waardoor de longdepositie niet optimaal is;
- poederinhalatoren: bij poederinhalatoren bestaat het coördinatieprobleem van indrukken en inademen niet; de noodzakelijke ademkracht bij de verschillende poederinhalatoren varieert aanzienlijk.

De voorkeur gaat, indien mogelijk, uit naar een inhalatiemiddel met een dosisteller of -indicator om het risico te verminderen dat de patiënt een lege inhalator gebruikt. Het verdient aanbeveling dat de huisarts ervaring opdoet met een beperkt aantal inhalatoren. Bij patiënten die meerdere inhalatiemiddelen gebruiken wordt gestreefd naar uniformiteit in de toedieningsvorm. Bij de keuze van de toedieningsvorm houdt de huisarts rekening met de voorkeur, vaardigheden en levensstijl van de patiënt en het gebruiksgemak. Wanneer er

voor dezelfde werkzame stof een keuze-mogelijkheid is tussen een poederinhalator singledose en een poederinhalator multidose dan is het advies om in het algemeen vanwege het gebruiksgemak een poederinhalator multidose voor te schrijven. Bij gelijke geschiktheid gaat de voorkeur uit naar het goedkoopste middel (www.medicijnkosten.nl).

Inhalatiemedicatie kan lokale bijwerkingen geven, zoals heesheid en orale candidiasis bij ICS. Ook is toename van cariës een enkele maal gerapporteerd.⁴¹ Lokale bijwerkingen kunnen verminderd worden door na het nemen van de medicatie de tanden te poetsen en/of de mond te spoelen.

ICS zijn de meest werkzame anti-inflammatoire middelen voor symptoomreductie, verbetering van de longfunctie, vermindering van exacerbaties, gebruik van noodmedicatie en verbetering van kwaliteit van leven bij (allergisch) astma.⁴² Bij hogere doses ICS neemt het risico op systemische bijwerkingen zoals hematomen of bijnierschorsinsufficiëntie toe. ICS zijn minder werkzaam bij rokers; er is geen bewijs dat hogere doseringen deze afname in werkzaamheid compenseren.³² Een andere onstekingsremmer zoals een *leukotrienreceptorantagonist* (LTRA) is slechts geïndiceerd bij personen met persisterende bijwerkingen van een ICS of een LABA.⁴³ Monotherapie met een LTRA zoals montelukast is minder werkzaam dan monotherapie met ICS. Dit geldt ook voor toevoeging van een LTRA aan een ICS in vergelijking met toevoeging van een LABA aan een ICS. De bijwerkingen op korte termijn van een LTRA zijn gering.

Ipratropium wordt niet aanbevolen.⁴⁴ Het langwerkende anticholinergicum tiotropium is anno 2014 niet geregistreerd voor de behandeling van astma. Over de werkzaamheid van tiotropium bij astma is slechts beperkt bewijs. Tiotropium toegevoegd aan ICS (stap-3) wordt daarom niet aanbevolen in de eerste lijn.⁴⁵

Protonpompremmers of sublinguale immunotherapie worden niet aanbevolen.⁴⁶

Tweedelijnsbehandelingsmogelijkheden voor bepaalde subgroepen patiën-

ten zijn subcutane immunotherapie bij patiënten met (voornamelijk) een mono-allergie⁴⁷ en subcutane toediening van omalizumab, een monoklonaal anti-lichaam tegen IgE, bij ernstig allergisch astma.⁴⁸

Contra-indicaties. Astma al dan niet in combinatie met COPD is in het algemeen geen contra-indicatie voor het gebruik van bèta-1-selectieve bètablokkers. Bij slechte astmacontrole ondanks optimale behandeling: heroverweeg de (cardio-vasculaire) indicatie van een (niet-)selectieve bètablokker.⁴⁹

Zwangerschap. Over de risico's van astmamedicatie tijdens de zwangerschap op aangeboren afwijkingen of perinatale complicaties is beperkt onderzoek voorhanden. Datzelfde geldt voor gebruik van astmamedicatie tijdens lactatie. Het niet gebruiken van medicatie vormt vermoedelijk een groter risico vanwege de grotere kans op een exacerbatie en de daarmee gepaard gaande complicaties (zwangerschapshypertensie, partus prematurus, groeivertraging en laag geboortegewicht). Salbutamol, terbutaline, salmeterol, beclometason en budesonide kunnen tijdens de zwangerschap in het algemeen in de gebruikelijke dosering zonder problemen worden gegeven. Van fluticason, ciclesonide, formoterol en montelukast zijn minder gegevens bekend; aanbevolen wordt deze middelen tijdens de zwangerschap alleen op strikte indicatie te gebruiken. De systemische belasting bij gebruik van inhalatiemiddelen is echter laag waardoor schadelijke effecten onwaarschijnlijk zijn. Bij een ernstige exacerbatie weegt het voorkomen van hypoxemie zwaarder dan de eventuele risico's van systemische corticosteroiden voor de foetus en de zwan-gere (verhoogd risico op pre-eclampsie).

Lactatie. Salbutamol, terbutaline, beclometason, budesonide, fluticason en ciclesonide kunnen in het algemeen zonder problemen bij borstvoeding gegeven worden. Er is minder ervaring met formoterol en salmeterol, maar de plasmaspiegels zijn laag bij normaal gebruik; alleen excessief gebruik van deze middelen door de moeder kan rusteloosheid en tachycardie bij de zuigeling veroorzaken. Montelukast wordt ontraden

Tabel 3 Medicatie astma bij volwassenen*

Middel	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
<i>Kortwerkende luchtwegverwijders (short acting beta-2-agonists; SABA)</i>			
Salbutamol	1-4 dd 100-400 microg	1-4 dd 100-200 microg	800-1600 microg, afhankelijk van de toedieningsvorm
Terbutaline	1-4 dd 500 microg	-	4000 microg (1000 microg/keer)
<i>Inhalatiecorticosteroiden (ICS; startdosis)</i>			
Beclometason†	2 dd 200 microg	2 dd 250 microg	1600 microg
Budesonide	2 dd 200 microg	2 dd 200 microg	1600 microg
Fluticasonpropionaat	2 dd 100 microg	2 dd 125 microg	1000 microg
Ciclesonide	-	1 dd 160 microg	640 microg (max. 12 weken)
<i>Langwerkende luchtwegverwijders (long acting beta-2-agonists; LABA) (niet gebruiken zonder ICS)</i>			
Formoterol	1-2 dd 6-12 microg	2 dd 12 microg	48 microg
Salmeterol	2 dd 50 microg	2 dd 2 maal 25 microg	100 microg
<i>Combinatiepreparaten (ICS/LABA)</i>			
Beclometason/formoterol‡	2 dd 1-2 '100/6' microg	2 dd 1-2 '100/6' microg	800/48 microg
Budesonide/formoterol‡	2 dd '100/6'-'400/12' microg	-	1600/48 microg
Salmeterol/fluticason	2 dd '50/250'-'50/500' microg	2 dd 2 '25/125'-'25/250' microg	100/1000 microg
<i>Leukotriënenreceptorantagonist (LTRA)</i>			
Montelukast	tablet 1 dd 10 mg		

* Verminder het risico op lokale bijwerkingen door na inhalatie de tanden te poetsen en/of de mond te spoelen.

† Bij beclometason extrafijn gelden lagere doseringen (max. 1000 microg/dag); dit middel is anno 2015 relatief duur.

‡ Bij onderhoudsdosis beclometason/formoterol '100/6' of budesonide/formoterol '100/6': zo nodig extra inhalaties daarvan, maximaal 8 inhalaties per dag.

bij borstvoeding. Het is van belang de patiënteninformatie af te stemmen met de apotheek die de medicatie aflevert.⁵⁰

Voor een schematisch overzicht van de medicamenteuze behandeling: zie **[figuur 1]**.

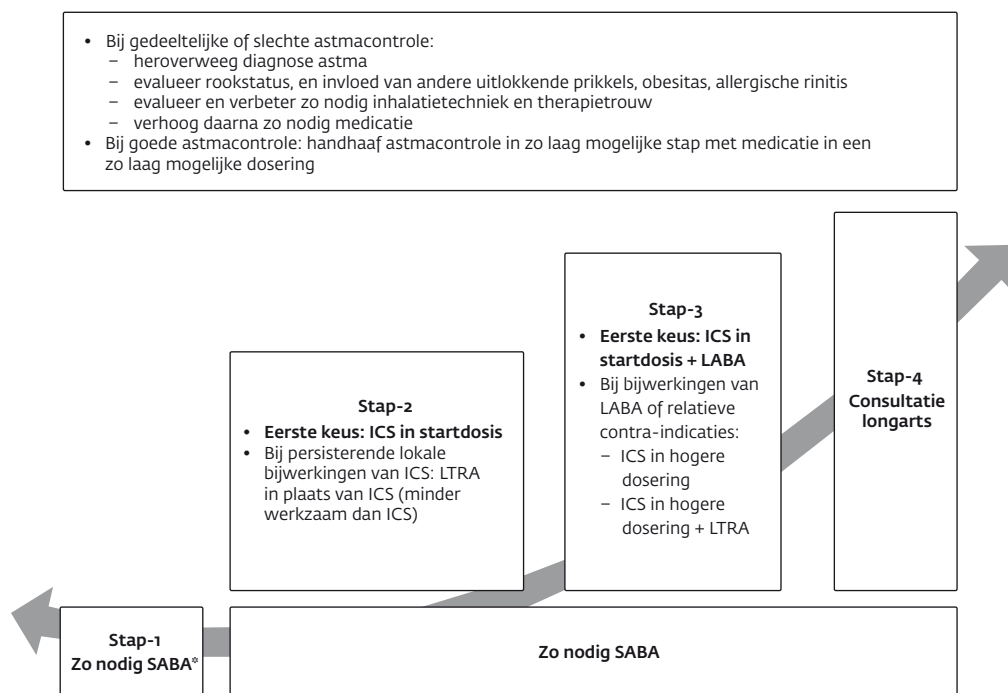
Stap-1 Kortwerkende luchtwegverwijder 'zo nodig'

- Geef bij patiënten met weinig frequente klachten (tweemaal per week of minder) 'zo nodig' een SABA **[tabel 3]**. Ook bij patiënten met inspanningsastma gaat de voorkeur uit naar een SABA tien tot vijftien minuten vóór de inspanning; dit geeft ongeveer twee uur bescherming.²⁴
- Bij gebruik van een SABA kunnen bijwerkingen optreden zoals tremor van handen en vingers, hoofdpijn, perifere vaatverwijding, stijging van de hartfrequentie en soms hyper- of hypokaliëmie.

Stap-2 Onderhoudsbehandeling met ICS

- Geef bij patiënten die bij eerste presentatie driemaal per week of vaker klachten rapporteren of bij controle driemaal per week of vaker een SABA blijken nodig te hebben, een ICS in een startdosis **[tabel 3]**.
- Bij verergering van de astmasymptomen kan gedurende enkele dagen 'zo nodig' een SABA tot de maximum dosis per dag gegeven worden **[tabel 3]**.
- Controleer vier tot zes weken nadat de patiënt met een ICS is gestart of de (persoonlijke) behandeldoelen zijn bereikt **[tabel 4]**. Bespreek ook de bijwerkingen, TIP-aandachtspunten en rookstatus.
- Continueer de ICS gedurende drie maanden en controleer zo nodig nog één of meerdere keren tot de persoonlijke behandeldoelen bereikt zijn. Daarna of bij het bereiken van goede astmacontrole kan worden geprobeerd de behandeling met ICS af te bouwen.⁵¹

Figuur 1 Medicamenteuze behandeling astma bij volwassenen: stappenplan



* Bij inspanningsastma kan 10-15 minuten voor de inspanning een SABA worden gegeven; bij langer durende inspanning eventueel een LABA. Bij patiënten die 3x/week of vaker klachten rapporteren of een SABA gebruiken wordt onderhoudsbehandeling met ICS aanbevolen.

- Bij patiënten met lokale bijwerkingen van ICS, zoals persisterende heesheid of orale candidiasis heeft een dosis-aerosol met voorzetskamer de voorkeur. Bij persisterende lokale bijwerkingen kan de dosering tijdelijk worden verlaagd.⁵² Ook is een LTRA (montelukast) dan een alternatief, hoewel het minder werkzaam is.

Stap-3 Onderhoudsbehandeling met ICS en LABA

- Heroverweeg de diagnose astma en het beleid bij patiënten die bij adequaat gebruik van een startdosis ICS geen verbetering van astmacontrole bereiken of de persoonlijke behandeldoelen niet behalen. Bespreek ook de TIP-aandachtspunten en de rookstatus. Bedenk bij patiënten die blijven roken dat de werkzaamheid van ICS verminderd is en overweeg een andere aandoening of – bij patiënten ouder dan veertig jaar – de ontwikkeling van COPD naast astma. Denk ook aan adequate behandeling van allergische rinitis en aan het complicerende effect van obesitas op

de behandeling wanneer goede astmacontrole niet wordt bereikt.

- Voeg een LABA toe aan ICS als ondanks de juiste diagnostiek en een adequaat beleid geen goede astmacontrole met een startdosis ICS wordt bereikt.⁵³ Bij bijwerkingen van LABA, zoals palpitations of tremoren,⁵⁴ is een verdere verhoging van de dosis ICS in een of meerdere stappen een alternatief [tabel 3], of eventueel toevoeging van een LTRA. Bij verergering van de astmasymptomen kan gedurende enkele dagen ‘zo nodig’ een SABA tot de maximum dosis per dag worden toegevoegd. Een alternatief bij patiënten met een onderhoudsbehandeling met een combinatiepreparaat van beclometason/formoterol (‘100/6’) of budesonide/formoterol (‘100/6’) zijn ‘zo nodig’ extra inhalaties daarvan, tot maximaal 8 inhalaties per dag. Schrijf dit ‘zo nodig’-gebruik alleen voor na adequate instructie en wanneer de patiënt voldoende ziekte-inzicht heeft.⁵⁵ Probeer bij goede astmacontrole of als de per-

soonlijke behandeldoelen gedurende enige tijd (3 maanden) zijn bereikt, de dosis te verminderen tot de laagste effectieve dosis ICS, al of niet in combinatie met een LABA.

Stap-4 Consultatie longarts

- Consultatie van of verwijzing naar de longarts is geïndiceerd indien de behandeldoelen in bovenstaande stappen niet binnen drie maanden worden bereikt.

Monitoring

Er wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met *goede en gedeeltelijke of slechte astmacontrole* [tabel 4].

Monitoring vindt plaats volgens de Zorgstandaard Astma bij volwassenen van de Longalliantie Nederland.⁵⁷ De belangrijkste aandachtspunten staan hieronder opgesomd. Bij toenemend gebruik van SABA (3 maal of meer per week) wordt een patiënt op het spreekuur uitgenodigd. De apotheker kan bij overmatig gebruik van luchtwegverwijders een signalerende rol spelen.

- Om beter inzicht te krijgen of de behandeldoelen worden gehaald, maakt de huisarts gebruik van een korte vragenlijst zoals de ACQ6 of de ACT.⁵⁸
- Besteed bij monitoring aandacht aan:
 - evaluatie van de klachten, nachtrust, ervaren beperkingen, frequentie van het gebruik van SABA (met behulp van de ACQ6 of ACT) en het aantal exacerbaties waarvoor een orale corticosteroidkuur of een ziekenhuisopname noodzakelijk was;
 - evaluatie van niet-medicamenteuze adviezen en TIP-aandachtspunten (waaronder herhaling van de inhalatie-instructie);
 - bijwerkingen van medicatie zoals heesheid of hematomen bij ICS. Bij lokale bijwerkingen wordt de inhalatietechniek en de opvolging van de adviezen om mond te spoelen of tanden te poetsen gecontroleerd. Bij lokale of systemische bijwerkingen van ICS kan gekozen worden voor een lagere dosis, een tijdelijke aanpassing van de doseringsfrequentie, voor een ander preparaat (sommige preparaten zijn in een lagere dosis even werkzaam), voor een andere inhalatievorm (voor-

zetkamer) of eventueel een leukotrieenreceptorantagonist;

– de mogelijkheid om de medicatie te minderen.

- Bij een patiënt met gedurende drie maanden goede astmacontrole, kan geprobeerd worden de onderhoudsmedicatie te minderen, bijvoorbeeld door halveren van de dosis ICS.⁵¹ Controleer het resultaat hiervan na vier tot zes weken op basis van klachten. Bij blijvende optimale astmacontrole kan eventueel de medicatie verder vermindert of gestaakt worden. Dit dient geëvalueerd te worden. Bij verslechtering na de medicatiewijziging wordt de oorspronkelijke dosis of het gestaakte middel weer hervat en gecontinueerd.
- Jaarlijkse spirometrie blijft gewenst bij patiënten met astma die (blijven) roken; een niet-fysiologische FEV₁-daling kan gebruikt worden om de patiënt extra te motiveren te stoppen met roken.⁵⁹
- Bij patiënten met een beperkte levensverwachting wordt in de monitoring fase spirometrie niet aanbevolen vanwege de geringe consequenties voor het beleid en de toenemende kans op een inadequate blaastechniek.
- Het monitoren van de astmacontrole met behulp van FeNO-metingen (fractie stikstofoxide in de uitgeademde lucht) heeft geen plaats in de eerste lijnszorg voor astmapatiënten.⁶⁰

Bij onvoldoende verbetering overweegt de huisarts eventuele andere oorzaken van hoesten en/of dyspneu (zie paragraaf *Evaluatie*).⁶¹

Beleid bij exacerbaties

Het is van belang dat patiënten die in staat zijn hun medicatie op geleide van klachten en symptomen aan te passen, weten welke signalen wijzen op een (dreigende) exacerbatie, waarbij zij contact met de huisartsenpraktijk op moeten nemen (zie ook *zelfmanagement*). Hierbij wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van een geschreven actieplan. Onder een exacerbatie verstaat men een periode met progressieve dyspneu, soms met hoesten of slijm opgeven.

De huisarts:

- inspecteert de patiënt en onderzoekt

Tabel 4 Mate van astmacontrole (gemodificeerd naar GINA-richtlijnen)

Beoordeling actuele controle (bij voorkeur gedurende een periode van 4 weken)		
	Goede controle (alle items aanwezig dan wel normale ACQ/ ACT en normale spirometrie)	Gedeeltelijke of slechte controle (1 of meer van onderstaande items aanwezig in willekeurige week dan wel afwijkende ACQ/ ACT of afwijkende spirometrie) ^a
Symptomen overdag [†]	≤ 2/week	≥ 3/week
Beperking activiteiten [†]	Nee	Ja
Nachtelijke symptomen [†]	Nee	Ja
Gebruik noodmedicatie [†]	≤ 2/week	≥ 3/week
Spirometrie	Normaal (of niet noodzakelijk vanwege goede controle gedurende 3 jaar; zie [tabel 5])	Afwijkend (FEV ₁ /FVC < 5 ^e percentiel, reversibiliteit aanwezig)
Elke exacerbatie in de voorafgaande 12 maanden wordt gezien als slechte astmacontrole		

^a Focus de behandeling op items die bijdragen aan een verminderde astmacontrole. In de eerste lijn is er geen verschil in beleid tussen gedeeltelijke en slechte controle; vanwege consistentie met de tweede lijn is er wel voor gekozen deze indeling te hanteren.

[†] Te operationaliseren met ACQ6 (Asthma Control Questionnaire, 6 items; range 0-6, afwijkend bij score ≥ 0,75) of ACT (Asthma Control Test, 5 items; range 5-25; afwijkend bij score < 20); zie <https://cahag.nhg.org/screeningsinstrumenten>.

Tabel 5 Frequentie van monitoring en spirometrie (voor procedure en interpretatie spirometrie: zie **[tabel 2]**)

Patiënten	Monitoring	Spirometrie ⁵⁶
Goede astmacontrole met stap-1-medicatie ^a	Zo nodig	Niet
Goede astmacontrole met stap-2-medicatie	Jaarlijks	Niet, behalve in de eerste drie jaar
Goede astmacontrole met stap-3-medicatie	Jaarlijks	Jaarlijks
Gedeeltelijke of slechte astmacontrole	Regelmatige controle (bijvoorbeeld elke 6-12 weken), totdat persoonlijke behandeldoelen zijn bereikt en medicatie optimaal is gedoseerd	Ten minste jaarlijks
Rokers	Jaarlijks	Jaarlijks
Patiënten met een beperkte levensverwachting	Zorg op maat	Niet

^a Bij toename gebruik SABA (≥ 3 maal per week): nodig patiënt uit op spreekuur.

de longen;

- gaat de oorzaak van de exacerbatie na;
- beoordeelt of er een andere oorzaak is voor de klachten;
- meet bij twijfel over de ernst van de exacerbatie en het te volgen beleid (verwijzen of niet) de zuurstofsaturatie met een pulsoximeter.⁶²

Alarmsymptomen zijn uitputting, cyanose, bewustzijnsdaling, of een daling van de zuurstofsaturatie ≤ 92% (bij een zwangere < 94%); deze afkapwaarde geldt niet bij pre-existent lagere saturatiewaarden zoals die bij (oudere) patiënten met astma en COPD kunnen voorkomen. Aanwezigheid van één of meer *alarmsymptomen* is een reden voor een spoedverwijzing. Bel een ambulance met U1-indicatie en han-

del intussen volgens **[tabel 6]**. Zie voor verdere details de Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen in spoedeisende situaties (www.nhg.org).

Ernstige exacerbatie. Hiervan is sprake bij aanwezigheid van één of meer van de onderstaande criteria:

- (een toename van de) dyspneu in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen;
- ademhalingsfrequentie > 30/min (echter: bij zeer ernstige dyspneu neemt de ademfrequentie weer af!);
- hartslag > 120/min;
- gebruik van hulpademhalingsspieren;
- zuurstofsaturatie < 94%; deze afkapwaarde geldt niet bij pre-existent lagere saturatiewaarden zoals die bij

(oudere) patiënten met astma en COPD kunnen voorkomen.

Voor de medicamenteuze behandeling van een *ernstige exacerbatie zonder alarm-symptomen* zie [tabel 6]. Wacht het effect van de behandeling ter plaatse af; in minder ernstige gevallen kan een controle binnen enkele uren worden afgesproken.

Bij verbetering geeft de huisarts:

- een orale kuur prednisolon, 1 dd 40 mg gedurende 5 dagen of 1 dd 30 mg gedurende 7 dagen (afhankelijk van controle te verlengen tot maximaal 14 dagen); bij patiënten bekend met diabetes mellitus of die klachten hebben die passen bij diabetes mellitus wordt de nuchtere glucose eenmalig bepaald tijdens de prednisolonkuur;
- instructies voor het gebruik van lucht-wegverwijders gedurende de komende 24 uur (bijvoorbeeld een dubbele dosis of inhalatie via een voorzetskamer).

Bij een ernstige exacerbatie wordt de volgende dag een controle afgesproken die bestaat uit:

- evaluatie van de klachten en ervaren beperkingen;
- onderzoek van de longen;
- nagaan van de reden van de exacerbatie; let vooral op de therapietrouw, de inha-

latietechniek en luxerende factoren;

- eventueel bijstelling van het beleid.

De behandeling en de frequentie van de controles na een exacerbatie worden mede bepaald door de ernst van het klinisch beeld en het effect van de ingestelde behandeling bij eerdere exacerbaties. Een bijkomende of luxerende luchtweginfectie (pneumonie) wordt behandeld volgens de NHG-Standaard Acuut hoesten.

Verwijs een patiënt met een ernstige exacerbatie als er:

- binnen een half uur geen verbetering optreedt;
- thuis onvoldoende zorgmogelijkheden zijn;
- ernstige interfererende comorbiditeit is;
- bij eerdere exacerbaties altijd een ziekenhuisopname noodzakelijk was.

Niet-ernstige exacerbatie. Hiervan is sprake als de criteria voor een ernstige exacerbatie afwezig zijn.⁶³ In dat geval adviseert de huisarts het starten met een SABA of het ophogen van de dosis daarvan, zo nodig tot de maximale dagdosis [tabel 3]. Een SABA kan ook (tijdelijk) naast een LABA worden gebruikt. Daarnaast kan een viervoudige verhoging van de startdosis ICS overwogen worden.⁶⁴

Praktijkvoeringsaspecten

Zorggroep

In een deel van de huisartsenpraktijken wordt de zorg voor patiënten met astma geleverd binnen de kaders van een zorggroep. In een zorggroep worden praktijkoverstijgende taken georganiseerd.

Zorg voor astmapatiënten door de huisarts dient aan de volgende voorwaarden te voldoen:

- protocollaire opzet;
- sluitend afspraak- en oproepsysteem;
- adequate registratie in het Huisarts Informatie Systeem respectievelijk Ketenzorg Informatie Systeem van de gegevens die worden verzameld bij periodieke controles. Op basis van deze kernset van gegevens kunnen ook berekeningen worden gemaakt die tot indicatoren leiden;
- structurele samenwerking en afstemming van de zorg met praktijkondersteuner/longverpleegkundige, fysiotherapeut, apotheker, diëtist, longarts, kaderhuisarts en indien relevant met de bedrijfsarts;
- verzamelen van gegevens op basis van de minimale dataset astma bij volwassenen;
- periodieke evaluatie van bovengenoemde aspecten.

Aandachtspunten voor bespreking in de regio

Regionaal zijn er verschillen in aanpak mogelijk, afhankelijk van beschikbare expertise en de lokale situatie. Aandachtspunten voor het maken van afspraken zijn:

- monitoring volgens de zorgstandaard Astma bij volwassenen van de Longalliantie Nederland;
- exacerbatie management en regeling van spoedzorg in geval van acute ernstige kortademigheid;
- consultatie van een kaderhuisarts longziekten of van de longarts, verwijzing en terugverwijzing;
- het delen van gegevens (bijvoorbeeld via Keten Informatie Systeem) en wijze van informatie-uitwisseling; bij monitoring en bij tussentijdse wijzigingen, exacerbaties, organisatie van bereikbaarheid voor overleg en afstemming van de zorg onderling;
- inhoud van de gestructureerde ver-

Tabel 6 Acute medicamenteuze behandeling van een ernstige exacerbatie

Alarmsymptoom	Middel, toedieningsvorm en dosis	Opmerkingen
Ja	<p>Indien zuurstof beschikbaar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ zuurstof (streef naar zuurstofsaturatie $\geq 94\%$;[*] start indien nodig met 10-15 liter/min en bouw af op geleide van de saturatie); combineer dit, indien vernevelapparaat beschikbaar is, met: <ul style="list-style-type: none"> ■ salbutamol (2,5-5,0 mg verneveling) ■ ipratropiumbromide (0,5 mg verneveling) <p>Indien vernevelapparaat niet beschikbaar: salbutamol en ipratropium dosisaerosol; zie onder</p> <p>Overweeg eenmalig 30 mg prednisolon per os (of dexamethason 8 mg i.m. ampul 1 ml 4 mg/ml, bij patiënten die te benauwd zijn om te slikken)</p>	Bel een ambulance met U1-indicatie
Nee	<ul style="list-style-type: none"> ■ Salbutamol dosisaerosol (100 microg per keer in voorzetskamer; 5 maal inademen; procedure 4-10 keer herhalen) ■ Bij onvoldoende verbetering aanvullend: ipratropium dosisaerosol (20 microg per keer in voorzetskamer; 5 maal inademen; procedure 2-4 keer herhalen) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Herhaal inhalaties na enkele minuten ■ Bij verbetering: geef prednisolonkuur ■ Bij geen verbetering binnen een half uur: verwijs en overweeg dan eenmalig 30 mg prednisolon per os

* Bij combinatie van astma met COPD: streef naar zuurstofsaturatie 90 tot 92%; start indien nodig met 10 tot 15 l/min en bouw zo snel mogelijk af in verband met het risico op hypercapnie zoals bij zeer ernstige obstructie of morbide adipositas.

- wijsbrief en terugrapportage;
- hoofdbehandelaarschap, invulling van gedeelde zorg, inhoud van integrale zorg;
- op elkaar afgestemd voorlichtingsmateriaal in eerste en tweede lijn en schriftelijk actieplan;
- scholing en nascholing;
- transparantie van indicatoren;
- afspraken tussen eerste lijn en tweede lijn (individueel, dan wel als zorggroep en ziekenhuis) met:
 - apotheker(s) in de regio over het uniformeren en regelmatig herhalen van de inhalatie-instructie en monitoring van het medicatiegebruik;
 - medebehandelaars zoals diëtisten en fysiotherapeuten;
 - zorgverzekeraars, over gedeelde zorg en keten dbc.

LANDELIJKE TRANSMURALE AFSPRAAK ASTMA BIJ VOLWASSENEN

Aandachtspunten

- Behandelen in de eerste lijn als het kan, in de tweede lijn als het nodig is.
- Maak afspraken over hoofdbehandelaarschap (huisarts, longarts) of gedeelde zorg en over wie aanspreekpunt is voor de patiënt.
- Bij patiënten met goede astmacontrole met stap-1- of -2-medicatie of tijdens de instelfase van recent door de huisarts vastgesteld astma is de huisarts veelal de hoofdbehandelaar.
- Bij patiënten met aanhoudend gedeeltelijke of slechte astmacontrole is de longarts de hoofdbehandelaar. Bij patiënten bij wie astmacontrole bereikt wordt met een hogere medicatiedosis dan stap-3 is de longarts de hoofdbehandelaar tenzij daar regionaal andere afspraken over gemaakt zijn.
- Jongeren met astma die onder controle van de kinder(long)arts zijn, krijgen bij de transitie een andere hoofdbehandelaar. De kinder(long)arts, de huisarts en de longarts maken onderling goede afspraken over adequate zorg in deze transitiefase.
- Bij consultatie of verwijzing formuleert de huisarts een adequate vraagstelling en geeft hij gestructureerd aan of het een diagnostisch of een behandelingsprobleem betreft en of het om kortdurende of langdurige begeleiding gaat.
- De longarts rapporteert na het vaststellen van de diagnose of een (definitief) behandelplan, bij terugverwijzing of anders minimaal jaarlijks, en tussentijds bij nieuwe gezichtspunten die van belang zijn voor de huisarts.
- De huisarts en longarts informeren elkaar bij een belangrijke verandering van de medicatie (zoals structurele wijziging van de onderhoudsmedicatie, prednisolonkuur), bij voorkeur digitaal en indien dit niet mogelijk is schriftelijk.
- De kaderhuisarts longziekten kan een tussenrol vervullen tussen de huisarts en de longarts afhankelijk van lokale afspraken. De kaderhuisarts kan initiatieven nemen om de behandeling van astma- en COPD-patiënten in de regio te verbeteren bijvoorbeeld door afspraken te initiëren of consultatie op afstand mogelijk te maken.
- De huisarts en longarts leggen aan de patiënt het doel en de reden van verwijzing en terugverwijzing uit.

Ondersteuning diagnostiek

De huisarts kan spirometrie zelf verrichten en interpreteren, of kan hiervoor samenwerken met een eerstelijns diagnostisch centrum al dan niet verbonden aan een ziekenhuis. Het diagnostische centrum kan zorgen voor de uitvoering van de longfunctiemetingen en deze samen met klinische gegevens laten interpreteren door een longarts/kaderhuisarts, indien:

- de huisartsenpraktijk niet zelf longfunctiemetingen kan uitvoeren;
- de huisarts zich onvoldoende deskundig acht om de uitslagen van de spirometrie te interpreteren;
- de huisarts incidenteel behoefte heeft aan beoordeling van spirometrie bij complexere astma/COPD-diagnostiek;
- de huisarts of de zorggroep er om praktische en/of kwalitatieve redenen voor kiest de spirometrie uit te besteden.

Verwijzing of (tele)consultatie

Verwijzing naar of (tele)consultatie (di-

rect of via een eerstelijns diagnostisch centrum) van een longarts of consultatie van een kaderhuisarts longziekten is aangewezen bij:

- twijfel aan de diagnose astma en bij het niet bereiken van optimale astmacontrole of de persoonlijke behandeldoelen;
- het vermoeden van astma én COPD (astma met persisterende obstructie) als de huisarts zich onvoldoende deskundig acht om de uitslagen van de spirometrie te interpreteren;
- discrepantie tussen klachten van dyspneu en/of hoesten en spirometrie;
- blijvende gedeeltelijke of slechte astmacontrole of het niet bereiken van de persoonlijke behandeldoelen ondanks stap-3-medicatie (tenzij de slechte astmacontrole alleen gebaseerd is op 1 exacerbatie in de afgelopen 12 maanden);
- het vermoeden van door het werk veroorzaakt astma waarbij het werk of de loopbaanplanning in gevaar komt en bij al bestaand astma dat door het werk verergert ondanks stap-2-medicatie. In beide gevallen is ook verwijzing naar een bedrijfsarts geïndiceerd;
- patiënten met complexe comorbiditeit;
- twee of meer exacerbaties per jaar waarvoor een orale corticosteroidkuur nodig is.

Terugverwijzen

- De longarts verwijst de patiënt terug indien de vraag van de huisarts of patiënt beantwoord is, de diagnostiek in de tweede lijn afgerond is of het beleid van de longarts door de huisarts kan worden voortgezet. Bij terugverwijzen stelt de longarts een behandelplan op en verstrekt aan de huisarts relevante gegevens met betrekking tot het verwachte ziektebeloop, medicatie, mate van astmacontrole en toegepaste behandeling.
- Bij goede astmacontrole met stap-3-medicatie wordt de patiënt in principe na 3 maanden terugverwezen. Uitzondering hierop is de patiënt met een voorgeschiedenis van veel dan wel levensbedreigende exacerbaties.
- Bij ontslag na ziekenhuisopname of behandeling op de SEH wordt de huis-

Afweging door de huisarts en de longarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts en de longarts is bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van relevante factoren in de concrete situatie zal berekend afwijken van de in deze paragraaf opgenomen aanbevelingen rechtvaardigen.

Keuzemogelijkheid patiënt

De astmazorg is zo georganiseerd dat de patiënt zelf keuzemogelijkheden heeft en houdt. Dit geldt ongeacht welke afspraken er in een regio gemaakt worden, bijvoorbeeld binnen de context van een zorggroep en ziekenhuis. De patiënt blijft in de gelegenheid een zorgverlener, bijvoorbeeld een arts ofwel een zorginstelling te kiezen.

arts ingelicht en wordt aangegeven wie verantwoordelijk is voor de vervolgbehandeling en monitoring.

Samenwerking bij exacerbaties

- De patiënt en zijn omgeving moeten weten wat te doen bij een exacerbatie, bij voorkeur middels een schriftelijk actieplan met onder andere informatie over bereikbaarheid van de hoofdbehandelaar binnen en buiten kantooruren.
- Er dient continue zorg gegarandeerd te zijn door de hoofdbehandelaar.
- Patiënten die in de behandel fase onder controle van de longarts zijn, maar zich melden bij de huisarts met ast-

magerelateerde klachten, beoordeelt de huisarts volgens de standaard. Indien nodig overlegt de huisarts met de behandelend (of zo nodig dienstdoend) longarts. Bij patiënten die onder controle van de huisarts zijn, maar zich desondanks (via de SEH) melden bij de longarts, beoordeelt de longarts de patiënt en verwijst bij stabiele situatie terug naar de huisarts.

© 2015 Nederlands Huisartsen Genootschap

Totstandkoming

In januari 2013 startte een multidisciplinair samengestelde werkgroep met de gecombineerde herziening van de NHG-Standaarden Astma bij volwassenen en COPD. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt. De werkgroep bestond uit de volgende leden: ir. M.J.M. Barnhoorn, projectleider Kwaliteit van Zorg bij het Longfonds (voorheen Astmafonds); dr. B.D.L. Broekhuizen, huisarts te Borculo en werkzaam bij het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht; prof.dr. N.H. Chavannes, huisarts te Zeist en UHD Public Health en Eerstelijns geneeskunde bij het LUMC in Leiden; dr. J.C.C.M. in 't Veen, longarts, verbonden aan het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam; prof.dr. T. van der Molen, hoogleeraar Huisartsgeneeskunde aan het UMCG in Groningen; prof.dr. J.W. Muris, hoogleeraar Asthma and COPD in Primary Care Maastricht University; prof.dr. O. van Schayck, hoogleeraar Preventieve geneeskunde Maastricht University; dr. I. Smeele, huisarts te Eindhoven en hoofd van de afdeling Implementatie van het NHG; dr. J.B. Snoeck-Stroband, huisarts te Den Haag en onderzoeker bij het LUMC in Leiden; dr. T.R.J. Schermer, biomedicus aan het Radboudumc in Nijmegen.

De werkgroep werd methodologisch en procesmatig ondersteund door M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA Varsveld, aangesteld als wetenschappelijk medewerker en dr. R.M.M. Geijer, huisarts te Utrecht, en senior wetenschappelijk medewerker van de afdeling R&W van het NHG. M.M. Verduijn, was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. J. den Boer was betrokken als medewerker afdeling Implementatie. Een overzicht van werkgroepleden die belang hebben gemeld is ter inzage bij het

NHG. Door de overige leden werd geen belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op www.nhg.org.

In mei 2014 werd de conceptstandaard in een focusgroepbijeenkomst met leden van de CAHAG besproken. Daarnaast werd de paragraaf *Landelijke Transmurale Afspraak* van de conceptstandaard bediscussieerd met B.E.A. Hol, dr. P.Th.W. van Hal en dr. J.C.C.M. in 't Veen, longartsen en afgevaardigd namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).

Daarnaast werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts en hoogleeraar Vrouwenstudies medische wetenschappen, Radboudumc, Nijmegen; M. Favié, namens Bogin; dr. J. Oltfoort, namens Nefarma; dr. T.M. Pal, bedrijfsarts, namens de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfs geneeskunde (NVAB); dr. H.J.M.G. Nelissen, apotheker, namens het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur van het *Geneesmiddelenbulletin*; D. Dost, K. de Leest, S.F. Harkes-Idzinga, apothekers en E.C.M. Wong-Go, apotheker/richtlijnontwikkelaar, allen namens KNMP Geneesmiddelen Informatie Centrum; V.I.E. Kloet, apotheker, namens Zorginstituut Nederland (ZINL); L.J. Boomsma, huisarts en senior beleidsmedewerker Beleid & Ontwikkeling namens de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV); dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van *Huisarts en Wetenschap*; dr. N. Delvaux, namens de Domus Medica België; dr. E.W.J.M. Weersink en dr. A.C. Roldaan, beiden longarts, namens de NVALT; dr. B. van Ewijk en dr. M.W.H. Pijnenburg, beiden kinderlongartsen, namens de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde sectie kinderlong-

ziekten (NVK); J. de Jong, L. Oosterom en E.L. Fetter, allen longverpleegkundigen, M. Verschuur-Veltman, M. Vrolijk, C. Hal-lensleben en G. van Vulpen, allen praktijk-verpleegkundigen en praktijkondersteuners, allen namens Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN); M. Sil-len, fysiotherapeut, namens de Vereniging voor Hart-, Vaat- en Longfysiotherapie (VHVL); B.J. Beusekamp, R. Leysner, C. Bollen, O. Schrevel, allen namens de Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD); B.A. Reedijk, kwaliteitsmanager Astma-COPD, M. Frederix, coördinator chronische zorg Zorg In Ontwikkeling (ZIO); dr. V. van der Meer, huisarts-epidemioloog en kaderarts Astma-COPD, M.J.F. van den Boogaard, stafverpleegkundige Astma-COPD, allen namens de Vereniging van Organisatie voor Eerstelijnszorg Ineen; dr. A. Lucas namens SAN Centra voor Medische Diagnostiek; dr. R. Dorland, medisch bioloog en G. Veraart, arts, namens ExpertDoc; I. Steenbruggen, longfunctie-analist Isala klinieken, Zwolle; em.prof.dr. P.H. Quanjer, fysioloog, Erasmus MC, Rotterdam.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. J.J.A.M. van Dongen en G.M.H. Kramer hebben namens de NAS tijdens de commentaar ronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In april/mei 2014 werd de standaard becommentarieerd en in september 2014 geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Verder zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

NOTEN

1 Leeftijdsgrens van deze standaard

De overgang van kind naar volwassenheid (de puberteit) is een transitiefase. Voor zorgverleners is het een grote uitdaging om jongeren in deze fase goede ondersteuning te bieden bij het verwerven van zelfredzaamheid en zelfmanagement. Daarnaast is het belangrijk zich te realiseren dat jongeren met ernstiger vormen van astma feitelijk nog een tweede transitie doormaken. Zij gaan van pediatrie naar volwassenenzorg. Hierbij moet ook aandacht zijn voor school- en beroepskeuze.

Hoewel maatwerk gewenst is, zullen jongeren met astma die onder behandeling van een kinder(long)arts staan in de regel vanaf de leeftijd van achttien jaar behandeld worden door een longarts. Een goed moment is meestal de overgang van de middelbare school naar andere vormen van onderwijs. Deze overgang is ook van toepassing op deze standaard. Voor jongeren met astma onder behandeling van de huisarts geldt ook dat vanaf de leeftijd van zestien tot achttien jaar de richtlijnen van de NHG-Standaard Astma bij volwassenen gevolgd dienen te worden.

2 Relatie met andere richtlijnen/standaarden

Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van astma bij kinderen worden beschreven in de NHG-Standaard Astma bij kinderen en richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van allergische rinitis in de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rinitis. Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van COPD worden beschreven in de NHG-Standaard COPD.

Deze standaard sluit aan op de Zorgstandaard Astma bij volwassenen, bij delen van de multidisciplinaire richtlijn Astma (beide geïnitieerd door de Longalliantie Nederland) en bij de richtlijn Ernstig astma van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. [LAN 2012, LAN 2013, NVALT 2013].

3 Ernst astma en behandeldoelen

In de GINA-richtlijn van 2012 wordt de mate van astmacontrole ingedeeld in drie niveaus: 'controlled', 'partly controlled' en 'uncontrolled' [Global Initiative for Asthma 2012]. In de Nederlandse situatie is er consensus over de termen goede, gedeeltelijke en slechte astmacontrole. Deze indeling is overgenomen in de Zorgstandaard astma voor volwassenen [LAN 2012]. De mate van controle wordt beoordeeld aan de hand van de criteria zoals geformuleerd in [tabel 4] in de hoofdttekst van de standaard.

Uit een Nederlands gerandomiseerd onderzoek (n = 611) met 12 maanden follow-up bleek geen voordeel voor de uitkomsten 'kwaliteit van leven' en 'aantal exacerbaties' wanneer een regime gericht op goede controle werd vergeleken met een regime gericht op gedeeltelijke controle [Honkoop 2014].

4 Beloop

Astma ontstaat meestal op de peuterleeftijd of de basisschoolleeftijd. Op jonge leeftijd ontwikkelen jongens bijna tweemaal zo vaak astma als meisjes [Schaubel 1996, Gissler 1999, Berhane 2000]. Rond de puberteit komt astma echter vaker voor bij meisjes dan bij jongens [Strachan 1996, Abrahamson 1996]. Bovendien blijken vrouwen frequenter een ernstiger vorm van astma dan mannen te hebben [Wenzel 2003]. Of op latere leeftijd sprake is van een remissie, is afhankelijk van de gekozen astmacriteria. In een onderzoek (n = 119 kinderen met astma, follow-up tot de leeftijd van 32 tot 42 jaar) vertoonden slechts 22% een complete remissie (geen astmasymptomen, geen ICS, normale longfunctie en afwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit). Wanneer remissie alleen werd gedefinieerd als ontbreken van astmasymptomen en van het gebruik van ICS, dan zou er bij 52% van de groep sprake zijn van een remissie [Vonk 2004].

5 Epidemiologie

De incidentiecijfers van astma bij volwassenen dalen met de leeftijd en gaan van 6,0 per 1000 patiënten in de huisartsenpraktijk in de leeftijd van 15 tot 24 jaar naar 2,9 per 1000 bij mensen > 75 jaar (gegevens uit 2011). Bij vrouwen ligt de incidentie (en ook de prevalentie) ongeveer anderhalf keer zo hoog als bij mannen. Sinds 2007 daalt de incidentie licht. De prevalentie van astma ligt rond de 35 tot 40 per 1000 patiënten in de huisartsenpraktijk en is lager bij patiënten op oudere leeftijd (26 per 1000 patiënten > 75 jaar) [Davids 2013].

6 Bereiken goede astmacontrole

Bateman et al. onderzochten in een door de farmaceutische industrie gesponsord onderzoek de mogelijkheid om bij astmapatiënten goede astmacontrole te bereiken met fluticason of een combinatie van fluticason en salmeterol [Bateman 2004]. Het streven was hierbij volledig dan wel goed gecontroleerd astma te behalen ('totally controlled' versus 'well-controlled' astma). Volledige controle na een jaar werd bereikt bij 28% respectievelijk 41%. Het percentage patiënten met 'well-controlled' astma na een jaar was 59% respectievelijk 71%.

In een Nederlands onderzoek onder 434 astmapatiënten uit 6 huisartsenpraktijken werd de mate van astmacontrole bepaald met behulp van de ACQ, waarbij een totale score > 3 (in plaats van de gemiddelde score die doorgaans wordt gebruikt) als suboptimale astmacontrole werd beschouwd. Hierbij werd bij 53% (95%-BI 48 tot 59) suboptimale astmacontrole vastgesteld [Van den Nieuwenhof 2008].

Conclusie: er lijkt een discrepantie tussen de mate van astmacontrole volgens de GINA-criteria en de mate van astmacontrole volgens de behandelend artsen; er is enig bewijs dat goede astmacontrole bij een aanzienlijk deel van de patiënten bereikt wordt.

7 Etiologie

Risicofactoren die het ontstaan en verergeren van astma kunnen beïnvloeden zijn in te delen in patiëntgebonden factoren en omgevingsfactoren. Patiëntgebonden factoren zijn bijvoorbeeld erfelijke aanleg voor atopie of bronchiale hyperreactiviteit. Een andere patiëntgebonden factor is bijvoorbeeld obesitas. Omgevingsfactoren zijn onder meer allergenen. Bij allergenen maakt men onderscheid tussen allergenen binnenshuis (huisstofmijt, huisdieren), allergenen buitenshuis (pollen) en beroepsgebonden allergenen (bijvoorbeeld meelstof bij bakkers). Andere omgevingsfactoren die het ontstaan of verergeren van astma beïnvloeden zijn bijvoorbeeld virale infecties, roken, luchtvervuiling en dieet [Nguyen 2011].

8 Behandeling allergische rinitis en de invloed op astmacontrole

Er bestaat een relatie tussen allergische rinitis en astma. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat 15 tot 40% van de patiënten met allergische rinitis astma heeft [Leynaert 2000]. Omgekeerd heeft een groot deel van de patiënten met astma ook allergische rinitis [Greisner 1998, Guerra 2002, Leynaert 2000, Yawn 1999].

Men denkt dat er bij prikkeling van de bovenste luchtwegen ook een reactie in de onderste luchtwegen kan ontstaan. Onderzoek heeft aangetoond dat een allergische prikkel van het neusslijmvlies bij mensen met allergische rinitis maar zonder astma leidt tot migratie van eosinofiele cellen vanuit het neusslijmvlies tot in de circulatie, rekrutering in het beenmerg van nieuwe eosinofiele cellen wat uiteindelijk resulteert in een episode van astma in de onderste luchtwegen [Braunstaal 2001a, Braunstaal 2001b].

In 2001 stelde een panel van experts dat optimale behandeling van rinitis bij patiënten met astma, de astma kan verminderen [Bousquet 2001]. Een in 2003 uitgevoerde meta-analyse (12 onderzoeken, n = 425) naar het effect van intranasale corticosteroiden op de astmasymptomen

toonde echter geen statistisch significant effect aan wat betreft verbetering van astmaklachten, longfunctie en hyperreactiviteit [Taramarcz 2003].

Geconcludeerd kan worden dat, hoewel nog niet duidelijk is of behandeling van allergische rinitis astmaklachten vermindert, een optimale behandeling van allergische rinitis bij astmapatiënten zinvol lijkt.

9 Allergische prikkels

Verskillende mechanismen spelen een rol bij de relatie tussen blootstelling aan allergenen en astma. Allergenen activeren onder meer de degranulatie van mestcellen, waarbij bijvoorbeeld histamine vrijkomt. Daarnaast spelen ontstekingscellen een essentiële rol [Global Initiative for Asthma 2012].

10 Niet-allergische prikkels

Virusinfecties - vooral rinovirussen maar ook (para)influenzavirussen, adenovirussen en coronavirussen - zijn veelvoorkomende oorzaken van verergering van astmasymptomen.

Roken is geassocieerd met een versnelde achteruitgang van de longfunctie bij patiënten met astma, verhoogt de ernst van astma, verlaagt het effect van medicatie en verlaagt de kans op astmacontrole [Global Initiative for Asthma 2012]. Het effect van passief roken bij volwassenen met astma is onvoldoende onderzocht, maar bij kinderen is het geassocieerd met een verhoogd risico op respiratoire aandoeningen, waaronder astma.

Er zijn aanwijzingen dat blootstelling aan fijnstof de symptomen van astma kan verergeren. Ook lichamelijke inspanning kan astmaklachten verergeren [Global Initiative for Asthma 2012].

11 Geneesmiddelen en bronchusobstructie

Acetylsalicylzuur (en andere NSAID's) kunnen ernstige astma-exacerbaties veroorzaken. Bij volwassenen is de rol van voedingsstoffen (voedselallergie) als uitlokkende prikkel ongebruikelijk. Een voedselallergie dient in dubbelblinde provocatie te worden vastgesteld [Global Initiative for Asthma 2012].

12 Overlapsyndroom astma en COPD

Luchtwegobstructie kan veroorzaakt worden door astma, maar ook door COPD. Deze aandoeningen kunnen samen voorkomen bij één patiënt ('astma COPD overlapsyndroom', 'ACOS'). Indien reversibiliteit niet duidelijk aanwezig is, kunnen andere diagnoses overwogen worden [BTS 2012]. COPD is een progressieve aandoening en is sterk geassocieerd met rookgedrag [Global Initiative for Asthma 2012]. Epidemiologisch onderzoek laat zien dat bij oudere mensen met obstructieve luchtwegaandoeningen vaak een combinatie van astma en COPD voorkomt. Dit wordt gedefinieerd als symptomen van verhoogde variabiliteit in luchtstroom in combinatie met niet-volledig reversibele obstructie. Verklaringen voor het bestaan van de combinatie astma en COPD zijn gelegen in gemeenschappelijke risicofactoren voor beide aandoeningen (bijvoorbeeld bronchiale hyperreactiviteit en roken), vermindering van longfunctie en incomplete langgroeibij kinderen. Ook (frequente) infecties hebben hier invloed op; bovendien lijken de risicofactoren elkaar ook weer te beïnvloeden. Omdat patiënten met zowel astma als COPD veelal geëxcludeerd worden in wetenschappelijk onderzoek, is het optimale behandelbeleid bij deze patiënten niet bekend [Gibson 2009].

13 Referentiepopulatie en afkappawaarden spirometrie

Referentiepopulatie. In Nederland werden de afgelopen decennia meestal de voorspelde waarden van de European Community for Steel and Coal (ECSC) gehanteerd om de FEV₁ en FVC als percentage van de voorspelde waarde te berekenen [Quanjer 1993]. Deze referentiewaarden waren niet gebaseerd op populaties gezonde, niet-rokende Kaukasische volwassenen van 18 tot 70 jaar, maar waren afge-

leid van eerder gepubliceerde referentiewaarden. Diverse onderzoeken laten echter zien dat de voorspelde waarden van de ECSC voor zowel mannen als vrouwen referentiewaarden opleveren die te laag uitvallen [Langhammer 2001, Brandli 1996, Roca 1998, Falaschetti 2004], waardoor de ernst van een eventuele obstructie wordt onderschat. In 2012 zijn nieuwe voor geslacht, leeftijd, lengte en herkomst gestratificeerde voorspelde waarden opgesteld door de *Task Force Global Lung Function Initiative* van de *European Respiratory Society* op basis van gepoolde onderzoeksgegevens van 72 centra in 33 landen (ruim 74.000 gezonde niet-rokers van wie 55,3% vrouwen, leeftijd 3 tot 95 jaar) (GLI2012). De *European Respiratory Society* (ERS) en de *American Thoracic Society* (ATS) en diverse andere organisaties ondersteunen de toepassing van de GLI2012 voorspelde waarden.

Afkapwaarden. In de vorige versie van de standaard werd voor de FEV₁/FVC-ratio een leeftijdsonafhankelijk afkappunt van < 0,7 gehanteerd voor het vaststellen van obstructie conform de GOLD- en ATS/ERS-richtlijnen [Celli 2004]. Het gebruik van een gefixeerd afkappunt leidt tot aanzienlijke overdiagnostiek van COPD bij ouderen [Garcia-Rio 2004, Hardie 2002, Schermer 2006, Schermer 2008, Miller 2011]. Bij ongeveer 20% van overigens gezonde niet-rokende ouderen werd onterecht COPD gediagnosticeerd bij toepassing van de GOLD-criteria [Hansen 2007]; bij gezonde niet-rokers ouder dan 60 jaar varieerde het aantal foutpositieve bevindingen van 40 tot 70% [Swanney 2008]. In een onderzoek (n = 1500 longfunctietests; academische ziekenhuizen in de VS) waarin de gefixeerde afkapwaarde van < 0,7 werd vergeleken met een FEV₁ beneden de ondergrens van normaal (5^e percentiel), was de discordantie tussen beide methoden minder dan 5% bij 42- tot 58-jarigen, terwijl de discordantie toenam van 9% bij 59- tot 63-jarigen tot 16% bij personen van 74 jaar en ouder [Roberts 2006]. Onder 11.413 klinische patiënten werd 24% onjuist geïdentificeerd op basis van de GOLD-richtlijn [Miller 2011]. In een onderzoek bij 17.572 klinische patiënten was er bij toepassing van criteria voor GOLD graad 2 en hoger (FEV₁/FVC < 0,70 en FEV₁ < 80% van voorspeld) 24% onderdiagnostiek onder de 55 jaar, en 16 tot 23% overdiagnostiek bij ouderen [Quanjer 2012]. Ook in andere publicaties pleit men voor een statistisch afgeleide ondergrens (5^e percentiel) om normaal van afwijkend te onderscheiden [Pellegrino 2005]. Deze ondergrens is gebleken klinisch valide te zijn, want een FEV₁/FVC-ratio < 0,70 maar ≥ 5^e percentiel gaat niet gepaard met voortijdig overlijden [Ekberg-Aronsson 2005, Vaz Fragoso 2010, Pedone C 2010, Mannino 2006, Leivseth 2013], versnelde jaarlijkse daling van FEV₁, ontwikkeling van respiratoire symptomen, toegenomen beroep op gezondheidszorg of

afname van de kwaliteit van leven [Bridevaux 2008, Mannino 2007, Vaz Fragoso 2010, Akkermans 2012, Akkermans 2014]. Daarentegen is een FEV₁/FVC < 5^e percentiel wel geassocieerd met voortijdig overlijden [Vaz Fragoso 2010, Mannino 2007] en ontwikkeling van respiratoire symptomen [Vaz Fragoso 2010]. De GLI-groep 2012 adviseert bij patiënten met klachten passend bij astma of COPD een z-score < -1,64 te gebruiken om normaal van afwijkend te onderscheiden. Een z-score < -1,64 definieert de onderste 5% (5^e percentiel) van een normaal verdeelde parameter zoals de FEV₁ of FEV₁/FVC-ratio in een bepaalde populatie. Bij onderzoek in de open bevolking wordt geadviseerd als afkapwaarde een z-score < -1,96 (2,5^e percentiel) te hanteren. Bij de beoordeling van meetgegevens die dicht bij de ondergrens liggen dient de normale variabiliteit binnen personen in gedachten te worden gehouden, omdat immers herhaalde meting tot een ander oordeel zou kunnen leiden. Bij een normale verdeling valt 90% van de waarden van een variabele tussen een z-score (standaarddeviatiescore) van -1,64 en +1,64 oftewel tussen het 5^e en 95^e percentiel. Bij spirometrie is de bovengrens van het 95^e percentiel klinisch niet relevant (zie **figuur 2**).

Consequenties van toepassing van de GLI2012-regressie-vergelijkingen: in een retrospectief onderzoek werden de longfunctiedata van ruim 17.000 personen, gemeten in 2 tertiaire ziekenhuizen in Polen en Australië, geanalyseerd met de voorspelde waarden van GLI2012, ECSC/ERS en NHANESIII [Quanjer 2012]. Luchtwegebstructuur werd gedefinieerd als FEV₁/FVC < 5^e percentiel, een restrictief patroon als FEV₁/FVC ≥ 5^e percentiel in combinatie met FVC < 5^e percentiel, en een gemengd patroon als FEV₁/FVC < 5^e percentiel in combinatie met FVC < 5^e percentiel. De gemiddelde voorspelde waarden volgens de ECSC/ERS waren consistent 220 tot 470 ml lager dan die volgens de GLI2012. Er waren substantiële verschillen in de voorspelde waarden van de FEV₁/FVC-ratio maar niet in de voorspelde waarden van de LLN5% van de FEV₁/FVC zodat er kleine verschuivingen waren ten aanzien van het diagnosticeren van obstructieve defecten. Gebruik van de voorspelde waarden van de GLI2012 leidt daarentegen wel tot een substantiële toename van prevalentie van een lage FVC. Een beperking van dit onderzoek is dat de populatie alleen uit Kaukasiërs bestond.

Voordelen van toepassing van de nieuwe afkapwaarden zijn:

- Arbitraire afkapwaarden (FEV₁/FVC-ratio < 0,7) worden vervangen door eenduidige, statistisch correcte en klinisch gevalideerde afkapwaarden die onafhankelijk zijn van de leeftijd (3 tot 95 jaar), geslacht, lengte en herkomst.
- Overdiagnostiek van luchtwegebstructuur bij patiënten ouder dan 50 jaar wordt gereduceerd, evenals onderdiagnostiek bij jongeren.

Nadelen:

- De GLI2012 voorspelde waarden en de nieuwe afkapwaarden (z-scores) zijn (nog) niet overgenomen in de internationale richtlijnen voor astma (GINA) en COPD (GOLD).
- Implementatieproblemen bij zorgverleners bij het overstappen naar de nieuwe voorspelde waarden en afkapwaarden.
- Toepassing vereist aanpassingen van software van spirometers; de meeste fabrikanten hebben de GLI2012 voorspelde waarden anno 2015 in hun apparatuur geïmplementeerd.
- Toepassing van de voorspelde waarden van de GLI2012 leidt mogelijk tot een toename van het aantal personen met een restrictief patroon, dat wil zeggen een normale FEV₁/FVC-ratio maar te lage FVC. In de huisartsenpraktijk berust dit patroon bijna altijd op een niet-optimaal uitgevoerde FVC manoeuvre en niet op een te kleine totale longcapaciteit [Aaron 1999, Glady 2003, Swanney 2004].

Conclusie: er is voldoende bewijs dat het gebruik van een statistisch juiste afkapwaarde (< 5^e percentiel, p₅; zie **figuur 2**) en de nieuwe referentiewaarden leidt tot correctere diagnostiek bij pa-

tiënten met obstructieve longaandoeningen. In overleg met alle betrokken partijen (NVK, NVALT, NHO) is besloten in 2014 deze afkapwaarden en referentiewaarden te gaan toepassen.

14 Beroepsallergenen

Een overzicht van beroepsallergenen (en werknemers die hiermee in aanraking kunnen komen) is gegeven in het achtergronddocument behorende bij de richtlijn Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met astma en COPD van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgezondheidskunde [NVAB 2003].

In een onderzoek onder 7077 werkende volwassenen (gemiddelde leeftijd 43 jaar, 45% nooit gerookt, 1210 met astma) werd de relatie tussen expositie aan beroepsallergenen en astmacontrole onderzocht [Le Moual 2013]. Er bleek een relatie te bestaan tussen expositie gedurende de laatste 12 maanden (OR 1,60; 95%-BI 1,0 tot 2,4) en de laatste 10 jaar (OR 1,7; 95%-BI 1,2 tot 2,5) en slechte astmacontrole. Deze associatie was sterker bij allergenen met een laag moleculair gewicht en bij schoonmaakmiddelen. De relatie was eveneens sterker bij een langduriger expositie.

15 Longgeluiden

Een verlengd expirium is een expirium dat minstens even lang is als het inspirium bij een normale, niet-geforceerde ademhaling. Rhonchi zijn bijgeruis met een continu karakter. Ze worden onderscheiden in hoogfrequente (fluitende, piepende) en laagfrequente (brommende) rhonchi [Bakker 1990, Jansveld 1991]. Bij een (piepend) verlengd expirium (eventueel tijdens geforceerde uitademing) is in het algemeen wel differentiatie mogelijk tussen astma en COPD enerzijds en andere luchtwegklachten anderzijds, maar niet tussen astma en COPD. Normale bevindingen bij lichamelijk onderzoek sluiten astma geenszins uit. Een tonvormige thorax, hyperonore percussie beiderzijds en laagstaande (lager dan Th11) en weinig beweeglijke longgrenzen (minder dan 2 vingers) zijn aanwijzingen voor hyperinflatie zoals die voorkomt bij ernstig astma of emfyseem. Deze symptomen zijn echter weinig betrouwbaar vast te stellen.

16 Normaalwaarden ademfrequentie en hartfrequentie

Normaalwaarden van de adem- en hartfrequentie bij volwassenen zijn 15 tot 20 respectievelijk 60 tot 100/min. In de GINA-richtlijn hanteert men als grenswaarden voor een ernstige exacerbatie een ademhalingsfrequentie > 30 en een hartfrequentie > 120/min [Global Initiative for Asthma 2012].

17 Spirometrie en ICS

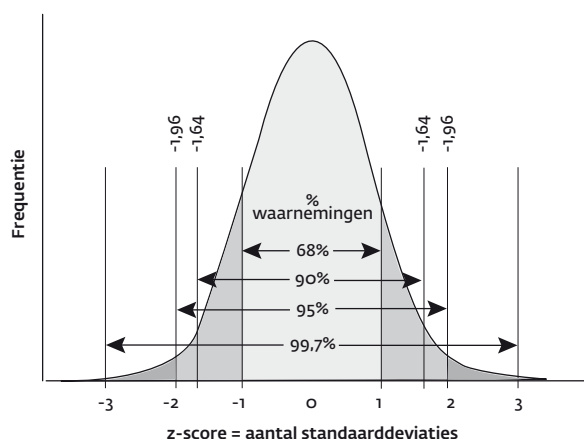
Bij veel patiënten is in het verleden de diagnose astma gesteld op klinische gronden, waarna behandeling met ICS is ingesteld. De diagnose astma wordt bij volwassenen geobjectiveerd met behulp van spirometrie. Dit wordt bij voorkeur gedaan zonder ICS, zodat bij patiënten die al ICS gebruiken in principe de behandeling zes weken gestaakt zou moeten worden, voordat de diagnose met spirometrie geëvalueerd kan worden.

De werkgroep benadrukt dat bij patiënten met vermoeden van astma spirometrie dient plaats te vinden voor de eventuele start met ICS.

18 Spirometrie

Er is een groot aantal spirometers op de markt. Richtlijnen en randvoorwaarden voor spirometrisch onderzoek in de huisartsenpraktijk zijn te vinden op de website van de CAHAG (<http://cahag.nhg.org>). In eerstelijns diagnostische centra wordt spirometrie uitgevoerd volgens de praktijkrichtlijn longfunctieonderzoek [SAN 2012]. Bij de uitvoering van spirometrie moet worden voldaan aan de eisen van de ATS/ERS voor accepteerbaarheid en herhaalbaarheid van de metingen [Miller 2005]. De door de patiënt geblazen waarde wordt vergeleken met referentiewaarden (= voorspelde waarden) die ontleend zijn aan gezonde niet-rokende

Figuur 2 Z-scores bij normale verdeling



populaties [Quanjer 2012]. In een validatieonderzoek van spirometers in de huisartsenpraktijk was de gemiddelde afwijking van de FEV₁ ten opzichte van de gestandaardiseerde waarde uit een computergestuurde ijkspuit 25 ml (95%-BI 12 tot 39 ml) en van de FVC 27 ml (95%-BI 10 tot 45 ml). Gemiddeld genomen was sprake van een lichte overschatting van de FEV₁ en FVC. De auteurs geven aan dat praktijken meer aandacht zouden moeten besteden aan calibratie van de apparatuur (volgens gebruiksaanwijzing) [Schermer 2012]. Voor certificering van spirometrie in de eerste lijn is de CASPIR-cursus of gelijkwaardig vereist.

19 Salbutamol of ipratropium bij gestandaardiseerde bronchusverwijding

In de versie van deze standaard van 2007 werd voor de gestandaardiseerde bronchusverwijding bij patiënten > 60 jaar gebruik van ipratropium geadviseerd vanwege de mogelijke associatie van SABA met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen (mortaliteit, myocardinfarct en beroerte) bij patiënten met COPD. Inmiddels is duidelijk dat anticholinergica wat betreft dit risico geen voordeel hebben boven SABA. De voorkeur voor ipratropium boven salbutamol voor gestandaardiseerde bronchusverwijding bij personen ouder dan zestig jaar is daarom vervallen [Singh 2008].

20 Reversibiliteit na gestandaardiseerde bronchusverwijding

Een gouden standaard voor de diagnose astma ontbreekt. De diagnose astma wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek; longfunctieonderzoek in de vorm van spirometrie voor en na gestandaardiseerde bronchusverwijding kan de diagnose ondersteunen. Onder reversibiliteit wordt verstaan een toename van de FEV₁ \geq 12% én \geq 200 ml ten opzichte van de prebronchodilatatoire waarde, na gestandaardiseerde bronchusverwijding [Global Initiative for Asthma 2012]. De grenswaarde van 12% ten opzichte van de uitgangswaarde is gebaseerd op het ATS/ERS-consensusdocument uit 2005 waarin de variatie van reversibiliteit op basis van onderzoek bij gezonden en patiënten wordt besproken [Pellegrino 2005]. In een onderzoek is onderzocht wat de variatie van reversibiliteit is bij volwassenen [Tan 2012]. Hierbij werd in een subpopulatie van 3922 gezonde niet-rokende volwassenen (van 40 jaar en ouder) na bronchusverwijding een bovengrens (95^e percentiel) van de toename van de FEV₁ gevonden van 12,0% (95%-BI 11,2% tot 12,8%) ten opzichte van de uitgangswaarde en van 10,0% (95%-BI 9,5% tot 10,5%) van de voorspelde waarde.

Conclusie: een toename van de FEV₁ met 12% van de uitgangswaarde duidt op een significant bronchusverwijdend effect.

21 Licht verlaagde waarden spirometrie

Bij twijfel aan de diagnose bij licht verlaagde post-bronchodilatatoire waarden van de FEV₁/FVC-ratio wordt het spirometrisch onderzoek herhaald. Als indicatie voor 'licht verlaagd' kan een z-score tussen -1,96 en -1,64 worden aangehouden; dit komt overeen met waarden tussen het 2,5^e en 5^e percentiel.

22 Histamineprovocatietest

Cockcroft et al. onderzochten in een steekproef van 500 studenten (20 tot 29 jaar, blank, Canada) de sensitiviteit en specificiteit van de histamineprovocatietest in relatie tot astma en allergische rinitis [Cockcroft 1992]. Van deze 500 patiënten waren er 52 bekend met astma, van wie er 17 op dat moment astma hadden. Bij 48% van de personen bekend met astma was de histamineprovocatietest positief, en dat was bij alle patiënten met astma op dat moment zo. Bij 4,5% van de studenten zonder astma of allergische rinitis in de voorgeschiedenis was de histamineprovocatietest positief.

23 Achtergrondinformatie screeningstest inhalatieallergenen

In een tweedelijns onderzoek bij patiënten met een atopische aandoening (rinoconjunctivitis, astma, atopische dermatitis en urticaria), bij wie de klinische diagnose – verkregen door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek, intra- of percutane huidtests en IgE-bepaling – als gouden standaard werd gehanteerd, waren de sensitiviteit en specificiteit van 2 inhalatieallergenscreeningstests respectievelijk 89 en 91% en 93 en 89% [Paganelli 1998].

24 Middelen bij inspanningsastma

In een Cochrane-review (24 onderzoeken, n = 518) waren SABA werkzamer (daling van de FEV₁ bij inspanning, klinisch effect) dan mestcelstabilisatoren zoals cromoglicinezuur, terwijl mestcelstabilisatoren werkzamer waren dan anticholinergica [Spooner 2003]. In een cross-overonderzoek bij 25 deelnemers met inspanningsastma trad de werking van terbutaline en formoterol (uitkomstmaat: bescherming tegen FEV₁-daling bij inspanning) sneller in dan van salmeterol. Na 30 minuten was de werkzaamheid van de 3 middelen vergelijkbaar [Richter 2002]. De adviezen bij inspanningsgebonden bronchusobstructie zijn niet goed onderzocht [Parsons 2005].

25 Astmacontrole volgens GINA

Zie [tabel 7] voor de mate van astmacontrole volgens de GINA-richtlijn anno 2012. Vanwege de implementeerbaarheid is een eenvoudiger, gemodificeerd astmacontroleschema door de werkgroep gemaakt, op basis van consensus.

26 Risico onderbehandeling

Er blijkt een relevante discrepantie tussen perceptie van controle van het astma versus de daadwerkelijk gemeten controle middels de ACQ; in 55% van de gevallen blijkt het astma door de hulpverlener en patiënt als redelijk goed behandeld geschaard te worden terwijl de ACQ (> 1,5) wijst op een ongecontroleerde situatie [Partridge 2006].

27 Eenduidige inhalatieprotocollen

De Longalliantie Nederland heeft eenduidige inhalatieprotocollen vastgesteld om hiermee eenduidige inhalatie-instructie te kunnen realiseren (www.longalliantie.nl/inhalatieprotocollen).

28 Griepvaccinatie

De onderbouwing voor het nut van griepvaccinatie bij patiënten met astma is zeer beperkt [LAN 2013, Cates 2013]. In een Cochrane-review werd voor volwassenen met astma geen duidelijk bewijs gevonden voor de beschermende werking van griepvaccinatie tegen exacerbaties gerelateerd aan influenza-A. Er werden ook geen aanwijzingen gevonden dat vaccinaties astma-exacerbaties zouden veroorzaken in de twee weken na de vaccinatie [Cates 2013].

Vanwege het ontbreken van duidelijk bewijs wordt in de LAN-richtlijn Astma het routinematig

oproepen van alle patiënten met astma niet meer geadviseerd. Dit is echter in tegenspraak met het advies van de Gezondheidsraad anno 2014. Het Nederlands Huisartsen Genootschap is van mening dat patiënten en huisartsen gebaat zijn bij een eenduidig beleid. Om die reden adviseert het Nederlands Huisartsen Genootschap voorlopig de adviezen van de Gezondheidsraad op te volgen.

29 Zelfmanagement

De werkgroep verwijst hiervoor naar de LAN-richtlijn Astma [LAN 2013].

Gibson et al. publiceerden in 2002 een Cochrane-review (36 onderzoeken, n = 6090) over de effectiviteit van voorlichting op het gebied van zelfmanagement in vergelijking met reguliere doktersconsulten bij volwassenen met astma [Gibson 2002]. Zij bestudeerden RCT's en CCT's (*controlled clinical trials*) bij volwassen patiënten met astma waarbij de interventie bestond uit astma-educatie, zelfmanagement van PEF of symptomen, normale follow-up en/of geïndividualiseerde *written action plans*. Uitkomstmaten waren ziekenhuisopnames vanwege astma, bezoek aan de spoedeisende hulp, doktersbezoek, verzuim van werk of school, longfunctie, gebruik van *rescue*-medicatie, gebruik van orale corticosteroiden, symptoomscores, kwaliteit van leven en kosten. Tapp et al. publiceerden in 2007 een Cochrane-review (13 onderzoeken, n = 2157) over de effectiviteit van voorlichting voor volwassenen die de spoedeisende hulp bezochten vanwege een acute astma-aanval [Tapp 2007]. Diverse interventies op het gebied van educatie werden in deze review meegenomen, bijvoorbeeld zowel in het ziekenhuis als thuis. Ook kon de informatie door verschillende typen professionals gegeven worden en was er sprake van bijvoorbeeld voorlichting, als ook informatie gericht op verandering van behandeling of zelfmanagement.

In 2002 verscheen ook een andere Cochrane-review (12 onderzoeken, n = 2257), waarin patiëntenvoorlichting (zonder andere interventies) bij volwassenen met astma onderzocht werd [Gibson 2000]. Deze review is sterk vergelijkbaar met het bovengenoemde onderzoek van Gibson (populatie, uitkomstmaten), maar bij de interventie is alleen gekeken naar beperkte patiëntenvoorlichting (alleen educatie, geen overige interventies).

Voor de uitkomstmaat astmasymptomen werden geschikte gegevens gevonden. In deze vergelijking werden de gegevens uit 2 onderzoeken gepoold, waarbij in totaal 194 patiënten educatie kregen en 104 patiënten '*usual care*' [Gibson 2000]. Beide geïnccludeerde onderzoeken kenden forse beperkingen qua methodiek. Zo waren er beperkingen in de randomisatie en was er in een van beide onderzoeken forse uitval. De duur van de follow-up werd niet beschreven. In het ene geïnccludeerde onderzoek werd gebruikgemaakt van schriftelijke en audiologische voorlichting; in het andere van 'informatie' (niet verder gespecifi-

Tabel 7 Mate van astmacontrole (analoog aan GINA-richtlijnen)

Beoordeling actuele controle (bij voorkeur gedurende een periode van 4 weken)	Beoordeling actuele controle (bij voorkeur gedurende een periode van 4 weken)		
	Goede controle (alle items aanwezig)	Gedeeltelijke controle* (1 of 2 van onderstaande items aanwezig in willekeurige week)	Slechte controle* (3 of meer van onderstaande items aanwezig in een willekeurige week) [†]
Symptomen overdag	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Beperking activiteiten	Nee	Ja	Ja
Nachtelijke symptomen	Nee	Ja	Ja
Gebruik noodmedicatie	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Spirometrie	Normaal	Afwijkend (FEV ₁ /FVC < 5 ^e percentiel)	Afwijkend (FEV ₁ /FVC < 5 ^e percentiel)

* Focus de behandeling op items die bijdragen aan een verminderde astmacontrole.

† Elke exacerbatie wordt gezien als slechte controle.

ceerd). Ook waren beide onderzoeken relatief oud (1988 en 1993). De gepoolde resultaten leverden een gunstig resultaat (OR 0,44; 95%-BI 0,26 tot 0,44) in het voordeel van zelfmanagement.

Voor de uitkomstmaat exacerbaties werden gegevens uit de review van Gibson geanalyseerd, waarbij gekeken werd naar bezoek aan de spoedeisende hulp vanwege astma [Gibson 2002]. Daarbij is gekeken naar optimale zelfmanagementstrategieën vergeleken met usual care. Onder optimale strategieën werden verschillende interventies verstaan, veelal bestaande uit een combinatie van voorlichting, geïndividualiseerde written action plans, eigen peakflowmeters, bevordering van behandeling en compliance, audiovisuele hulpmiddelen en dagboeken. In deze meta-analyse werden 9 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 1904 patiënten. De onderzoeken waren over het algemeen van goede kwaliteit, bij sommige onderzoeken waren wat opmerkingen met betrekking tot randomisatie of blinding. De duur van de follow-up is niet beschreven. Het resultaat was ten gunste van optimaal zelfmanagement (RR 0,78; 95%-BI 0,67 tot 0,91).

De derde uitkomstmaat die voor deze review van belang was, was de longfunctie. Hiervoor is gekeken naar de FEV₁ die in alle 3 reviews is geanalyseerd [Gibson 2002, Gibson 2000, Tapp 2007]. De kwaliteit van de evidence was vergelijkbaar met die van de uitkomstmaat astmasymptomen. De resultaten van de 3 onderzoeken zijn opnieuw gepoold. Hierbij werden in totaal 1293 patiënten geïncludeerd. Er bleek een klein verschil tussen zelfmanagement en usual care in het voordeel van zelfmanagement (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,13; 95%-BI 0,02 tot 0,24).

Voor de uitkomstmaat medicatiegebruik kon gebruik worden gemaakt van de resultaten van de beide reviews van Gibson [Gibson 2002, Gibson 2000]. In de nieuwe meta-analyse werden in totaal 295 patiënten gepoold. Er werd geen verschil gevonden in het gebruik van rescuemedicatie tussen mensen die interventies hebben gehad in het kader van zelfmanagement en mensen die usual care kregen (RR 1,01; 95%-BI 0,95 tot 1,08).

Ten slotte werd nog gekeken naar kwaliteit van leven. Deze werd ook als uitkomstmaat gebruikt in de reviews van Gibson en Tapp [Gibson 2002, Tapp 2007]. De nieuw gepoolde meta-analyse liet geen verschil zien tussen zelfmanagement en usual care (gestandaardiseerde gemiddelde verschil 0,07; 95%-BI -0,09 tot 0,23).

Conclusies: er is bewijs van lage kwaliteit dat educatie van patiënten met astma in vergelijking met usual care leidt tot minder astmasymptomen. Er is bewijs van matige kwaliteit dat een combinatie van maatregelen gericht op zelfmanagement leidt tot minder exacerbaties, gemeten met bezoek aan de spoedeisende hulp. Er is bewijs van lage kwaliteit dat zelfmanagementmaatregelen in vergelijking met usual care bij volwassenen met astma leiden tot een betere longfunctie, gemeten met de FEV₁. Er is bewijs van lage kwaliteit dat zelfmanagementmaatregelen in vergelijking met usual care bij volwassenen met astma geen effect hebben op het gebruik van noodmedicatie. Er is bewijs van lage kwaliteit dat zelfmanagementmaatregelen in vergelijking met usual care bij volwassenen met astma geen effect hebben op de kwaliteit van leven. Het onderzoek dat beschreven is, is veelal uitgevoerd bij selectieve populaties zoals patiënten in achterstandswijken. Het generaliseren van deze resultaten naar de gehele populatie met astma lijkt niet gerechtvaardigd.

De werkgroep acht maatregelen op het gebied van bevorderen van zelfmanagement met name zinvol bij die groep bij wie de controle suboptimaal is waarbij het belangrijk is dat patiënten zich medeverantwoordelijk voelen voor hun behandeling. Individuele zorgplannen kunnen de astmacontrole mogelijk verbeteren en lijken met name zinvol bij patiënten met frequente exacerbaties, patiënten met slechte astmacontrole, en patiënten met een lage participatie. Hierbij lijkt een combinatie van schriftelijk materiaal en andere vormen van bevoor-

dering van zelfmanagement aangewezen.

30 Hulpmiddelen bij zelfmanagement

In een Nederlands onderzoek onder 200 volwassenen met astma en onderhoudsmedicatie met ICS werd de effectiviteit van internet-based zelfmanagement (wekelijks monitoring astmacontrole en behandeladvies, online en groepseducatie en webcommunicatie) onderzocht gedurende 12 maanden en vergeleken met usual care [Van der Meer, 2009]. De astmacontrole (ACQ) bleek in de interventiegroep meer te verbeteren dan in de controlegroep (gewogen verschil -0,47; 95%-BI -0,64 tot -0,30), maar dit verschil was klinisch niet relevant (drempelwaarde 0,5); de longfunctie (FEV₁) was beter in de interventiegroep (gewogen verschil 0,25 l; 95%-BI 0,03 tot 0,46). Er was geen verschil in exacerbaties en het gevonden verschil in kwaliteit van leven was klinisch niet relevant.

Huckvale et al. publiceerden een systematische review over smartphone apps voor patiënten met astma [Huckvale 2012]. De auteurs vonden 103 Engelstalige apps, waarvan er 56 bedoeld waren als voorlichting en 47 als 'tool' voor astma management. Apps met aanbevelingen over te volgen strategieën waren in 44% van de gevallen gebaseerd op recent bewijs uit de literatuur. In 5 apps werden op maat gesneden zelfmanagementplannen geadviseerd op basis van peak flow. Geen enkele app gaf aanbevelingen op basis van symptomen. Er waren geen adviezen over acute verslechtering in een aantal apps.

Conclusies: internet-based zelfmanagement kan mogelijk bijdragen aan een betere astmacontrole, maar er is weinig tot geen bewijs voor de effectiviteit. Er zijn anno 2014 nog geen betrouwbare apps voor het zelfmanagement van astma.

31 Individueel zorgplan (IZP)

De werkgroep verwijst hiervoor naar de Zorgstandaard Astma bij volwassenen. De mate waarin alle aspecten van het IZP worden vastgelegd, is mede afhankelijk van de mate van ernst van het astma ofwel de mate waarin de patiënt zijn astma onder controle heeft.

32 Inhalatiecorticosteroiden bij rokers

Roken bij patiënten met astma is geassocieerd met een lagere therapeutische respons op ICS, zowel na kortdurend gebruik van twaalf weken [Chalmers 2002, Thomson 2005, Tomlinson 2005] als na langdurig gebruik [Dijkstra 2006]. Het verschil in therapeutische respons tussen rokers en niet-rokers wordt kleiner bij gebruik van de maximale dagdosering ICS [Tomlinson 2005]. Het mechanisme van deze 'corticosteroidresistentie' is onbekend [Livingston 2005, Thomson 2004, Thomson 2005]. Stoppen met roken zou de gevoeligheid van astmapatiënten voor ICS ten minste gedeeltelijk herstellen [Livingston 2005].

33 Stoppen met roken

Een longitudinaal onderzoek onder 286 adolescenten leert dat mensen met astma en met ernstiger symptomen van astma een hogere nicotine-afhankelijkheid hadden en vaker een niet-succesvolle poging om te stoppen met roken hadden, in vergelijking met mensen zonder astma of met minder ernstige symptomen [Van de Ven 2013]. Nicotine-afhankelijkheid ontwikkelde zich sneller bij adolescenten met astma. Preventie van roken en aanbieden van stoppen-met-rokenprogramma's worden aanbevolen.

Voor gedetailleerdere informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Stoppen met roken, alsmede het addendum en het Partnership Stoppen met roken (www.partnershipstopmetroken.nl/).

34 Fysieke training en astma

In een Cochrane-review (19 onderzoeken, n = 695) nam de conditie van hart en longen gemeten met de maximale zuurstofopname en de maximale expiratoire ventilatie toe. Fysieke training had geen nadelige invloed op de longfunctie in rust en op

het aantal dagen piepen [Ram 2012]. Er is een mogelijk effect op de kwaliteit van leven.

De werkgroep onderschrijft de beweegnorm van het Nederlands Instituut voor Sport en Beweging: iedereen zou ten minste 5 dagen in de week 30 minuten matig intensief moeten bewegen. De werkgroep ziet hierin geen uitzondering voor mensen met astma.

35 Gewichtsverlies

Scott et al. voerden een RCT uit om het effect van een dieet gericht op gewichtsverlies en/of beweging te bepalen bij obese patiënten met astma [Scott 2013]. Aan dit onderzoek namen 46 patiënten deel met een gemiddelde BMI van 33,7. Patiënten werden gerandomiseerd tussen 10 weken dieetinterventie, oefening of combinatie van beide. Het gemiddelde gewichtsverlies was respectievelijk 8,5 kg, 1,8 kg en 8,3 kg. De astmacontrole (ACQ) verbeterde in de groep met de dieetinterventie (-0,6; sd 0,5; p ≤ 0,001) en combinatie-interventie (-0,5; sd 0,7; p = 0,04). Gewichtsverlies van 5 tot 10% was gerelateerd aan een klinisch relevante toename van de astmacontrole bij 58% van de patiënten.

Het beperkte aantal patiënten en het gegeven dat de interventies niet blind uitgevoerd zijn, maakt dat de kwaliteit van dit onderzoek matig is.

36 Prikkelreductieadviezen

De werkgroep verwijst hiervoor naar de LAN-richtlijn Astma, waaruit de volgende tekst is overgenomen: er is bewijs van lage kwaliteit dat combinaties van chemische middelen en fysieke interventies (zoals niet-doorlatende matrashoezen en wassen op 60 graden) niet leiden tot minder astmasymptomen of een hogere FEV₁ [LAN 2013].

De werkgroep bemerkt in de praktijk echter dat allergeenreducerende maatregelen zinvol kunnen zijn bij individuele patiënten met een aangetoonde allergie bij wie het astma moeilijk onder controle te krijgen is. Bij patiënten met astma worden multiple allergeenreducerende maatregelen in het algemeen niet aanbevolen ter vermindering van de astmasymptomen en verbetering van de FEV₁. Voor patiënten met een aangetoonde allergie bij wie het astma moeilijk onder controle te krijgen is kunnen allergeenreducerende maatregelen wel zinvol zijn.

37 Effect wegdoen huisdieren

In Japan is het effect van het wegdoen van huisdieren onderzocht. Het onderzoek werd uitgevoerd bij 20 volwassen patiënten (24 tot 52 jaar) met een aangetoonde allergie die werden geadviseerd om hun harige huisdieren weg te doen. De 10 patiënten die het advies opvolgden werden vergeleken met de 10 die hun huisdier behielden. Na ten minste 1 jaar follow-up scoorde de groep zonder huisdier aanzienlijk beter op de metacholineprovocatie-test en gebruikte zij minder ICS, maar de FEV₁ en de peakflowvariabiliteit waren niet verbeterd. Het dier uit huis doen werkte beter dan optimale farmacotherapie en thuishouden van het huisdier; de noodzakelijke dosis ICS kon verlaagd worden bij alle tien patiënten die hun dier uit huis plaatsten [Shirai 2005].

In een Cochrane-review over maatregelen om bij aanwezigheid van huisdieren de verspreiding van allergenen door de woning te beperken waren onvoldoende gegevens om een conclusie te kunnen trekken [Kilburn 2003].

Het verminderen van blootstelling aan met name kattenallergeen lijkt klinisch relevant [Shirai 2005]. Het vermijden van blootstelling aan kattenallergeen is in de praktijk niet haalbaar. Zo bleek uit een onderzoek van Wood dat 20 tot 24 weken na het verwijderen van de kat in slechts 8 van de 15 huizen de concentratie van kattenallergeen gelijk was aan die van controlehuizen zonder kat [Wood 1989].

Conclusie: er is beperkt bewijs voor de effectiviteit van het wegdoen van (harige) huisdieren bij een bewezen allergie.

38 Vermindering blootstelling prikkels

Om blootstelling aan huisstofmijt te verminderen kan gedacht worden aan de volgende maatregelen:

- vochtbestrijding in huis door regelmatig ventileren van de woning; dit is ook goed om schimmelvorming te voorkomen;
- glad slaapkamervloeroppervlak (gemakkelijk te reinigen);
- aangepast schoonmaken (regelmatig vochtig afnemen en stofzuigen in afwezigheid van de patiënt);
- beddengoed (wanneer geen allergenwerende hoezen worden gebruikt) minstens 1 maal per 2 weken wassen op 60 °C;
- allergenwerende hoezen voor matras, kussen en dekbed zijn alleen zinvol als onderdeel van een totaalpakket 'vermindering huisstofmijtexpositie';
- in voorkomende gevallen kan een astmaverpleegkundige of praktijkondersteuner aan de hand van een huisbezoek problemen signaleren en voorlichting en adviezen geven op het gebied van prikkelreductie.

39 Werkgerelateerde factoren

Arbeidsgerelateerd astma kan worden onderverdeeld in astma dat door het werk is ontstaan (beroepsastma) en reeds bestaand astma dat verergert door werk. Bij ruim 15% van de patiënten bij wie astma op volwassen leeftijd is begonnen is beroepsmatige blootstelling aan allergische en niet-allergische stoffen de oorzaak van het ontstaan [Toren 2009, Ghosh 2013]. Daarnaast is het ziekteverzuim en de kans op arbeidsongeschiktheid verhoogd bij patiënten met astma ten opzichte van de algemene populatie [Heijmans 2014].

40 Inhalatoren

De werkgroep verwijst hiervoor naar de LAN-richtlijn Goed gebruik inhalatiemiddelen [LAN 2014]. De prijzen van inhalatiemedicamenten kunnen van elkaar verschillen. Indien bij de keuze van het medicament uit meerdere even geschikte medicamenten kan worden gekozen, is het van belang om te kiezen voor het laagst geprijste medicament. Op de website www.medicijnkosten.nl wordt de prijs van geneesmiddelen met elkaar vergeleken. Het is van belang de 'defined daily dose'-prijzen bij het voorschrijven beschikbaar te hebben, bij voorkeur in het informatiesysteem.

41 Salbutamol en cariës

In een rapport van Lareb worden vijf meldingen van patiënten beschreven met cariës geassocieerd met gebruik van salbutamol [Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 2007]. Ook in de literatuur, in hetzelfde rapport, is onderbouwing en een waarschijnlijk mechanisme beschreven die de relatie tussen gebruik van salbutamol en het optreden van cariës onderschrijft.

42 Werkzaamheid ICS

In een Cochrane-review (43 onderzoeken, n = 2801) was budesonide werkzaam dan placebo wat betreft FEV₁ (gewogen gemiddeld verschil 3,7% van voorspeld; 95%-BI 0,1 tot 7,2%), symptomen en uitval vanwege exacerbaties (RR 0,17; 0,09 tot 0,33). Doses van 500 tot 800 microg/dag leken een enigszins beter effect te hebben dan lagere doses [Adams 2001].

In een Cochrane-review (60 onderzoeken, n = 6542) waren doses van ≤ 400 microg/dag beclometason (57 onderzoeken) werkzaam dan placebo wat betreft FEV₁ (gewogen gemiddeld verschil 12,4% van voorspeld; 8,2 tot 16,6), gebruik van SABA en uitval vanwege exacerbaties (RR 0,25; 0,12 tot 0,51) [Adams 2005]. Om een optimaal resultaat te behalen was een behandelingsperiode nodig van meer dan 4 weken. Ook beclometason extrafijn (3 onderzoeken) was werkzaam dan placebo (FEV₁, symptomen, gebruik van SABA). Na 6 weken behandeling werden duidelijke effecten bereikt.

In een Cochrane-review (9 onderzoeken, n = 1265, 3 tot 12 weken) werd geen verschil gevonden in werkzaamheid (FEV₁, symptomen, kwaliteit van

leven, uitval) of bijwerkingen tussen beclometason extrafijn en fluticason in gelijke doses [Lasserson 2006].

In een Cochrane-review (71 onderzoeken; n = 14.602) was fluticason in een dosistratio van 1:2 iets werkzamer dan budesonide of beclometason wat betreft FEV₁ (0,04 l; 95%-BI 0,00 tot 0,07; klinisch niet relevant), en was fluticason geassocieerd met minder symptomen en lager gebruik van noodmedicatie. Bij gebruik van fluticason was het risico op keelklachten hoger [Adams 2007].

In een Cochrane-review (26 onderzoeken) werd geen verschil in effect (longfunctie, symptomen, gebruik SABA of astma-instelling) gevonden tussen een 'step down'-benadering versus een constante lage/matige onderhoudsdosis ICS. Starten met een matige dosis ICS lijkt iets werkzamer dan starten met een lage dosis (gewogen gemiddeld verschil PEF 11,1 l/min; 95%-BI 1,3 tot 20,9; nachtelijke symptomen). Starten met een matige dosis is equivalent aan starten met een hoge dosis en omhoog titreren [Powell 2004].

In de Cochrane-review van Manning et al. werd de effectiviteit en veiligheid van ciclesonide vergeleken met fluticason, beclometason en budesonide in equivalente dagdoseringen. Patiënten in de onderzoeken waren zowel kinderen als volwassenen met astma. Alleen onderzoeken met een minimale duur van 4 weken werden geïncludeerd en patiënten mochten medicatie blijven gebruiken in een stabiele dosering. Als primaire uitkomstmaat werd gekeken naar exacerbaties (waarbij orale steroïden nodig waren) en de longfunctie (FEV₁ en PEF). Secundaire uitkomstmaten betroffen zorggebruik (bijvoorbeeld doktersbezoek), morbiditeit (bijvoorbeeld absentie), compliance, astmasymptomen, gebruik noodmedicatie en bijwerkingen. In totaal werden 21 onderzoeken geïncludeerd met 1664 kinderen en 5367 adolescenten/volwassenen. Er is bewijs van matige kwaliteit dat er geen verschillen zijn in effectiviteit tussen ciclesonide en andere ICS [Manning 2008].

Conclusie: beclometason, budesonide, fluticason en ciclesonide zijn werkzame middelen bij astma.

43 Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA)

In een Cochrane-review (56 onderzoeken, 10.005 volwassenen en 3333 kinderen) werd de effectiviteit van LTRA-monotherapie versus ICS-monotherapie vergeleken. De patiënten hadden licht tot matig astma. De duur van de onderzoeken varieerde van 4 tot 52 weken.

Het risico op een exacerbatie waarvoor prednisonol nodig was, was in de LTRA-groep groter dan in de ICS-groep (RR 1,5; 95%-BI 1,2 tot 2,0). Statistisch significante verschillen ten gunste van ICS werden gevonden wat betreft de FEV₁ ten opzichte van baseline (n = 7128; 110 ml; 95%-BI 80 tot 140 ml), symptomen, onderbroken nachten, extra SABA, kwaliteit van leven en verzuim wegens slechte astmacontrole. Behandeling met LTRA was geassocieerd met een hogere uitval vanwege slechte astmacontrole (n = 7669; RR 2,56; 95%-BI 2,0 tot 3,3) [Chauhan 2012].

In een Cochrane-review gaf toevoeging van een LTRA aan ICS versus een onveranderde dosis ICS bij symptomatische patiënten geen verschil in het risico op een exacerbatie waarvoor orale steroïden nodig waren (4 onderzoeken; n = 988; 4 tot 16 weken; RR 0,64; 95%-BI 0,38 tot 1,07). Er werd een gering verschil gevonden in de piekstroom en het gebruik van SABA [Ducharme 2002].

Bij toevoeging van een LTRA aan ICS versus een verdubbelde dosis ICS zag men geen verschil wat betreft exacerbaties waarvoor orale steroïden nodig waren (2 onderzoeken; 4 tot 16 weken; n = 1179; RR 0,92; 95%-BI 0,56 tot 1,51); ook wat betreft de FEV₁ en het gebruik van SABA was de werkzaamheid vergelijkbaar. De power van de onderzoeken was onvoldoende om te beoordelen of het toevoegen van een LTRA aan ICS equivalent is aan het verdubbelen van de dosis ICS. In ICS-sparende onderzoeken leidde toevoeging van een LTRA niet tot reductie van de dosis ICS, terwijl het niveau van astmacontrole gehandhaafd bleef [Ducharme 2002].

In een Cochrane-review (17 onderzoeken, n = 7032, van wie 6850 volwassenen) was een LABA plus ICS werkzamer dan een LTRA plus ICS wat betreft exacerbaties behandeld met systemische steroïden (RR 0,83; 95%-BI 0,71 tot 0,97), FEV₁ (0,08 l/sec; 95%-BI 0,06 tot 0,10) en kwaliteit van leven. Bij de combinatie LABA met ICS kwamen meer ernstige bijwerkingen voor dan bij LTRA met ICS (RR 1,35; 95%-BI 1,0 tot 1,8) [Ducharme 2011].

Het toevoegen van een LTRA aan een hoge dosis ICS plus een LABA (stap 4) is onderzocht bij 512 patiënten > 60 jaar met ernstig astma in een observationeel onderzoek [Bozek 2012]. Deze patiënten kregen eerst 12 maanden de combinatie van ICS plus LABA, gevolgd door 12 maanden aanvullend montelukast (bij 2/3 van de patiënten; selectie patiënten niet duidelijk). Gedurende het eerste jaar van het onderzoek werd een stijging van het aantal dagen zonder astmasymptomen waargenomen van 50% naar 62%, als ook een daling van het aantal dagen waarbij SABA werd gebruikt (van 52% naar 47%). In het tweede jaar zette deze trend zich significant voort in de behandelgroep met montelukast (respectievelijk 78% en 40%), terwijl dit in de controlegroep, die niet aanvullend met montelukast werd behandeld, niet werd gezien. Omdat dit onderzoek niet placebocontroleerd en gerandomiseerd is uitgevoerd, moeten de resultaten hiervan met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Overwegingen:

- er zijn veel onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met vrij ernstig astma (FEV₁ < 90% van voorspeld) met een grote mate van reversibiliteit bij inclusie, waardoor het resultaat in onderzoeken waarin een LTRA wordt vergeleken met een LABA ongunstig voor een LTRA kan uitvallen; vrijwel alle onderzoeken zijn van korte duur (< 16 weken);
- de frequentie van kortetermijnbijwerkingen (< 16 weken) van montelukast is gelijk aan die van ICS en/of LABA.

Conclusies:

- montelukast is minder werkzaam dan ICS (FEV₁, symptomen, gebruik SABA, exacerbaties), ook als beide gecombineerd worden met een LABA;
- de combinatie van montelukast met ICS is effectiever dan ICS alleen;
- de combinatie van montelukast en ICS lijkt minder werkzaam dan de combinatie van ICS en LABA;
- toevoeging van montelukast aan ICS plus LABA is mogelijk zinvol bij oudere patiënten met ernstig astma.

44 Anticholinergica voor 'zo nodig'-gebruik

Er zijn geen systematische reviews gevonden over anticholinergica voor 'zo nodig'-gebruik door volwassenen met astma.

In een Cochrane-review (13 onderzoeken, n = 205) over het gebruik van anticholinergica als onderhoudsbehandeling door volwassen patiënten met astma werden anticholinergica met placebo vergeleken [Westby 2004]. De kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken was beperkt en de onderzoeken waren gedateerd. Deze onderzoeken bestudeerden een veelheid aan uitkomstmaten, waarbij de overlap tussen de onderzoeken gering was, zodat de mogelijkheid tot meta-analyse van de data beperkt was tot 3 onderzoeken met 70 patiënten. Op de uitkomstmaten symptom score, patiëntenvoorkeuren, uitval en bijwerkingen werd geen verschil aangetoond tussen ipratropium en placebo. Bij de uitkomstmaat PEF was er wel een verschil tussen ipratropium en placebo; het gemiddelde verschil was 14,4 l/min (95%-BI 7,7 tot 21,1); dit is klinisch niet relevant. De uitkomstmaat FEV₁ is in dit onderzoek niet onderzocht.

Conclusie: ipratropium heeft geen plaats in de standaardbehandeling van volwassen patiënten met astma.

45 Tiotropium

Werkzaamheid van tiotropium bij stap-3 (matig ernstig astma) vergeleken met LABA of placebo.

Bateman et al. voerden een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek uit bij astmapatiënten van 18 tot 67 jaar die onderhoudstherapie met ICS kregen [Bateman 2011]. Patiënten die rookten, of COPD of andere comorbiditeit hadden werden geëxcludeerd. De patiënten werden na een 'run in'-periode van 4 weken salmeterol gerandomiseerd. Groep 1 kreeg 16 weken 1 dd 2 x 2,5 microg tiotropium; groep 2 kreeg 2 dd 2 x 25 microg salmeterol en groep 3 kreeg placebo. Na 16 weken kregen alle patiënten nog 4 weken salmeterol. Salbutamol werd als noodmedicatie toegepast en patiënten hielden hun onderhoudsdosis ICS. Primaire uitkomstmaat was de PEF en secundaire uitkomstmaten de FEV₁, astmasymptomen, gebruik noodmedicatie, symptoomvrije dagen, astmacontrole en bijwerkingen. Van 530 patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden werden er 388 gerandomiseerd. Randomisatie vond gedegen plaats en de groepen waren grotendeels vergelijkbaar, hoewel in de placebogroep wat minder vrouwen zaten. De uitval in alle 3 groepen was beperkt en vergelijkbaar; 'intention to treat'-analyse werd toegepast. Na 16 weken behandeling werden de resultaten bepaald. Tiotropium en salmeterol gaven een vergelijkbare PEF (354,0 l/min versus 354,8 l/min), die significant hoger was dan in de placebogroep (333,3 l/min). Het verschil in gebruik van noodmedicatie (sinds de start van het onderzoek) tussen de 3 groepen was niet statistisch significant verschillend en ook bleek tiotropium niet gunstiger (ten opzichte van de beide andere groepen) te zijn wanneer gekeken werd naar de astmasymptomen en de kwaliteit van leven. In vergelijking met placebo (-0,105 l vergeleken met baseline) was de FEV₁ gemiddeld gunstiger bij de tiotropiumgroep (+0,044 l vergeleken met baseline; klinisch niet relevant), maar er was geen statistisch significant of klinisch relevant verschil met de salmeterolgroep (+0,062 l vergeleken met baseline).

Peters et al. evalueerden de effectiviteit van tiotropium bij 210 astmapatiënten [Peters 2010]. Van de patiënten was 33% man, de gemiddelde leeftijd was 42 jaar en de patiënten hadden ernstig astma. Na een 'run in'-periode van 4 weken werden de patiënten placebogecontroleerd gerandomiseerd in 3 groepen die tiotropium (1 dd 18 microg) plus normale dosis beclometason, salmeterol (2 dd 50 microg) plus normale dosis beclometason en dubbele dosis beclometason (2 dd 160 microg) kregen. De onderzoeksopzet van het onderzoek was cross-over, waarbij patiënten telkens 14 weken werden behandeld, met een 'wash out'-periode van 2 weken waarbij zij alleen beclometason gebruikten. Ook in de 'run in'-periode werd beclometason (2 dd 80 microg) gegeven. Als primaire uitkomstmaat werd de PEF gekozen, secundair werd ook gekeken naar FEV₁, dagen astmacontrole, astmasymptomen, gebruik noodmedicatie, exacerbaties, zorggebruik, ontstekingsmarkers en vragenlijstonderzoek. Zowel tiotropium (+24,4 l/min, $p < 0,001$) als salmeterol (+18,0 l/min, $p < 0,001$) bleken de gemiddelde PEF te verhogen (vergelijking begin en eind onderzoeksperiode), voor de dubbele dosis beclometason bleek dat niet het geval (-1,4 l/min, $p = 0,69$). Het verschil in PEF tussen tiotropium en dubbele dosis beclometason was statistisch significant (25,8 l/min, $p < 0,001$). Tiotropium verschilde op geen enkele (hier relevante) uitkomstmaat statistisch significant van salmeterol. Tiotropium was werkzaam ten opzichte van placebo wat betreft de symptoomscore ($p < 0,001$).

De vraag of tiotropium toegevoegd aan ICS en LABA werkzaam is dan placebo bij patiënten met ernstig astma wordt hier niet behandeld omdat deze groep patiënten veelal onder controle is van de longarts (zie de LAN-richtlijn Astma) [LAN 2013].

Tiotropium is niet geregistreerd voor de behandeling van astma in de eerste lijn.

Conclusie: er is beperkt bewijs dat tiotropium toegevoegd aan ICS bij patiënten met astma geen meerwaarde heeft boven LABA toegevoegd aan ICS.

46 Behandeling gastro-oesofageale reflux en astmacontrole

De werkgroep verwijst hiervoor naar de LAN-richtlijn Astma, waaruit onderstaande tekst is overgenomen [LAN 2013].

Chan et al. beschreven de resultaten van een systematische review met meta-analyse over de effectiviteit van protonpompremmers (PPI) bij de behandeling van astma bij volwassen patiënten [Chan 2011]. In deze review werden onderzoeken opgenomen uitgevoerd bij volwassen patiënten met astma waarin ten minste 4 weken behandeling met PPI werd vergeleken met placebo. De primaire uitkomstmaat in dit onderzoek was het gemiddelde verschil in de ochtend PEF tussen patiënten behandeld met PPI en placebo. Secundair werd ook gekeken naar andere longfunctiematen, astmasymptomen en kwaliteit van leven. In totaal werden 11 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 2524 patiënten. De behandeling bestond uit omeprazol, lasoprazol, pantoprazol, esomeprazol of rabeprazol, met een dosering van 2 tot 80 mg per dag, gedurende 4 tot 26 weken. Er werd een gepoold gemiddeld verschil tussen PPI en placebo gevonden in ochtend PEF van 8,68 l/min (95%-BI 2,35 tot 15,02). Een subanalyse van patiënten met en zonder diagnose gastro-oesofageale reflux liet vergelijkbare resultaten zien. In de review van Chan werd in 3 geïncludeerde onderzoeken gekeken naar astmasymptomen. Er werden statistisch niet-significante verschillen gevonden ten aanzien van astmasymptoomscore (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,11; 95%-BI -0,42 tot 0,26) en kwaliteit van leven (AQLQ(S); gepoold gemiddeld verschil 0,197; 95%-BI -0,078 tot 0,472).

Conclusie: er is bewijs van hoge kwaliteit dat PPI's een gunstige invloed hebben op de ochtend-PEF in vergelijking met placebo bij volwassenen met astma, maar dit resultaat is klinisch niet relevant. Er is bewijs van matige kwaliteit dat PPI's niet van invloed zijn op astmasymptomen in vergelijking met placebo bij volwassenen met astma. Er is bewijs van lage kwaliteit dat PPI's niet van invloed zijn op de kwaliteit van leven in vergelijking met placebo bij volwassenen met astma. Er lijkt bovendien sprake van bijwerkingen bij het gebruik van PPI's, namelijk een verhoogd aantal (luchtweg)infecties. Het gebruik van PPI's wordt niet aanbevolen vanwege de niet gebleken werkzaamheid en bekende bijwerkingen.

47 Immunotherapie

In een Cochrane-review (88 onderzoeken, 42 over huisstofmijtallergieën, 27 over pollenallergieën, 10 over huisdierallergieën) werd bij subcutane immunotherapie een verbetering in astmasymptoomscores gezien (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,6; 95%-BI -0,8 tot -0,4) in vergelijking met bij placebo (NNT 3; 95%-BI 3 tot 5) [Abramson 2010]. Immunotherapie was geassocieerd met minder bronchiale hyperreactiviteit dan placebo (vooral allergeenspecifiek). Er werd geen consistent effect op de longfunctie gevonden. Bijwerkingen kwamen voor bij 1/16 (lokaal) en 1/9 (systemisch) van de deelnemers.

In een meta-analyse (25 onderzoeken; $n = 1706$; waarvan 8 over huisstofmijtallergieën, 14 over pollenallergieën en 3 met andere allergenen; follow-up 3 maanden tot 3 jaar) werd bij sublinguale immunotherapie minder vaak een verslechtering van het astma (samengestelde uitkomstmaat) gezien dan bij placebo (23% (116/497) versus 51% (195/379)) [Calamita 2006]. Er werd een niet-significant verschil gezien in astmasymptomen als afzonderlijke uitkomstmaat (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,38; 95%-BI -0,79 tot 0,03). Er werden geen ernstige bijwerkingen gevonden, terwijl lichte bijwerkingen zoals jeuk of roodheid in de mond wat vaker voorkwamen (immunotherapie 14% (116/830) versus placebo 9% (60/671)). In de meta-analyse is sublinguale immunotherapie niet vergeleken met de gangbare medicamenteuze behandeling. Door de samengestelde uitkomstmaat van de meta-analyse is de klinische relevantie van het effect moeilijk in te schatten.

Conclusie: er is enig bewijs voor de werkzaamheid van subcutane en sublinguale immunotherapie bij allergisch astma. Het gebruik van subcutane immunotherapie wordt beperkt door de - weliswaar kleine - kans op ernstige anafylactische reacties en het ongemak van regelmatig terugkerende injecties. De werkgroep is daarom terughoudend bij het gebruik van subcutane immunotherapie in de eerste lijn. Voor de plaatsbepaling van sublinguale immunotherapie in de eerste lijn is verder onderzoek nodig, zoals vergelijking met de gebruikelijke behandeling, bepaling van de optimale onderhoudsdosis en van de werkzaamheid op lange termijn, en vaststelling van de meest geschikte patiëntengroep.

48 Omalizumab

In een Cochrane-review (14 onderzoeken, $n = 3143$ patiënten met licht tot ernstig allergisch astma met een hoge IgE-spiegel) leidde subcutane toediening van anti-IgE-antilichamen (omalizumab) tot een statistisch significant verminderen van het gebruik van noodmedicatie (gemiddeld verschil 0,68; 95%-BI 0,36 tot 0,99) in vergelijking met placebo en tot een lager risico op een exacerbatie (OR 0,55; 95%-BI 0,45 tot 0,69). De NNT was 11. Er werd geen effect op de FEV₁ vastgesteld. De scores op de AQLQ-schaal voor kwaliteit van leven waren hoger voor gebruikers van omalizumab (verschil 0,32; 95%-BI 0,22 tot 0,43), maar dit verschil was niet klinisch relevant [Walker 2006]. Overigens was er ook een groot placebo-effect. De behandeling werd in het algemeen goed verdragen, hoewel er op de injectieplaats meer lokale reacties waren. Behandeling met omalizumab wordt uitsluitend geïndiceerd in de tweede lijn [NVALT 2013].

49 Bètablokkers en astma

In een Cochrane-review (19 onderzoeken eenmalige dosis, 10 onderzoeken langduriger behandeling) werd na een eenmalige dosis van een bèta-1-selectieve bètablokker een afname van de FEV₁ van 7,5% gevonden (95%-BI 5,6 tot 9,3), terwijl ondanks de bètablokker na een bèta-2-agonist een toename van de FEV₁ (4,6%; 95%-BI 2,5 tot 6,8) behouden bleef in vergelijking met placebo [Salpeter 2002]. Langduriger behandeling (3 tot 28 dagen) resulteerde niet in een verandering van FEV₁, symptomen of gebruik van inhalatiemiddelen, terwijl na een bèta-2-agonist een toename van de FEV₁ behouden bleef (8,7%; 95%-BI 2,0 tot 15,5).

Conclusie: bij licht of matig ernstig astma veroorzaken bèta-1-selectieve bètablokkers op korte termijn geen respiratoire bijwerkingen.

50 Zwangerschap/lactatie en veiligheid astma-medicatie

Informatie over gebruik van astma-medicatie gedurende zwangerschap en lactatie is gebaseerd op informatie van het Lareb (www.lareb.nl).

51 Afbouwen ICS

Er is beperkt bewijs voor het afbouwen van de behandeling met ICS bij patiënten met goede astmacontrole. Bij patiënten die alleen ICS gebruiken in matige tot hoge doseringen kan geprobeerd worden in intervallen van 3 maanden telkens 50% dosisreductie te bewerkstelligen. Bij goede astmacontrole met een combinatie van LABA en ICS heeft het de voorkeur eerst de ICS te verlagen, voor de LABA te stoppen. Als alternatief staat in de GINA-richtlijn genoemd dat de medicatie kan worden omgezet naar eenmaal daags, maar bewijs voor de werkzaamheid van eenmaal daags gebruik van ICS (fluticason, beclometason, budesonide) ontbreekt. Een tweede, maar vaak minder succesvol, alternatief is het stoppen van de LABA en het handhaven van de ICS. Bij combinatie van ICS met andere middelen dan LABA, heeft het ook de voorkeur eerst de ICS te halveren. De behandeling kan gestopt worden als patiënten met de laagste dosering medicatie gedurende een jaar goede astmacontrole zonder terugkeer van de symptomen hebben [Global Initiative for Asthma 2012].

52 Lokale bijwerkingen ICS

In een Cochrane-review (21 onderzoeken, 7243 patiënten) werd geen verschil gevonden tussen ciclesonide en beclometason of budesonide wat betreft de frequentie van orale candidiasis, pharyngitis, heesheid en andere lokale bijwerkingen [Manning 2008]. Tussen ciclesonide en fluticason werden ook vrijwel geen verschillen gevonden in bijwerkingen, behalve bij de uitkomstmaat candidiasis die minder vaak voorkwam bij de groep patiënten die ciclesonide gebruikte (RR 0,24; 95%-BI 0,10 tot 0,58).

In een Cochrane-review (71 onderzoeken, 14.602 patiënten) met onderzoeken van matige kwaliteit werd geen verschil gevonden in het optreden van orale candidiasis bij het gebruik van fluticason (50% van de dosis van beclometason of budesonide) in vergelijking met het gebruik van budesonide en beclometason [Adams 2007].

Er is geen onderzoek beschikbaar over het verlagen van de toedieningsfrequentie van ICS van tweemaal naar eenmaal daags en het effect op astma-uitkomsten en bijwerkingen.

Conclusie: er zijn te weinig gegevens om een uitspraak te doen over verschillen in lokale bijwerkingen van de verschillende middelen. Algemeen geadviseerde maatregelen zijn: mondspoelen en tanden poetsen, veranderen van toedieningsvorm of middel, dosisverlaging en verminderen van de toedieningsfrequentie.

53 Combinatie LABA plus ICS

In een Cochrane-review (70 onderzoeken; n = 21.148, van wie 16.623 volwassenen) werd het effect van LABA onderzocht bij patiënten met als onderhoudsmedicatie ICS [Ducharme 2010]. Toevoeging van LABA versus placebo aan ICS verminderde het absolute risico op een exacerbatie, waarbij orale steroïden nodig waren met 4% (15% versus 11%; RR 0,77; 95%-BI 0,68 tot 0,87; veelal onderzoeken bij volwassenen; NNT 25; klinisch niet relevant). Er was geen statistisch significant verschil tussen de combinatie van LABA plus ICS versus ICS alleen wat betreft ernstige bijwerkingen (RR 1,06; 95%-BI 0,87 tot 1,30). Toevoeging van LABA was geassocieerd met een grotere verbetering van de FEV₁ (0,11 l; 95%-BI 0,09 tot 0,13) en een grotere verbetering van het percentage symptoomvrije dagen (11,9%; 95%-BI 8,3 tot 15,5) dan bij gebruik van ICS alleen. Toevoeging van LABA aan ICS was geassocieerd met een vermindering van het gebruik van noodmedicatie (-0,58 inhalaties/dag; 95%-BI -0,80 tot -0,35).

In een dubbelblind onderzoek werd de 1 maal daagse combinatie van fluticasonfuroaat met vilanterol (1 dd 100/25 microg) vergeleken met de 2 maal daagse combinatie van fluticasonpropionaat en salmeterol (2 dd 250/50 microg) bij volwassenen en adolescenten met astma [Woodcock 2013]. In dit onderzoek werden 806 patiënten geïncludeerd en de belangrijkste uitkomstmaat was gemiddelde FEV₁ na 24 weken behandeling. In beide groepen nam de FEV₁ toe, met 341 ml respectievelijk 377 ml; het verschil van 36 ml was niet statistisch significant. Er waren ook geen verschillen in astmacontrole, exacerbaties en kwaliteit van leven. Er waren verder geen ernstige bijwerkingen in beide groepen.

Conclusies:

- Bij volwassenen met astma die ICS als onderhoudstherapie gebruiken en symptomen hebben, is toevoeging van LABA werkzaam wat betreft verbetering van de longfunctie, vermindering van symptomen en vermindering van het gebruik van noodmedicatie.
- Er is anno 2014 nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van de combinatie van fluticasonfuroaat/vilanterol ten opzichte van de langer bestaande ICS/LABA-combinaties.

54 Veiligheid LABA

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft in 2010 een veiligheidswaarschuwing uitgegeven voor het gebruik van LABA [Bibby 2010]. Hierbij wordt gesteld dat LABA gecontra-indiceerd

zijn als deze niet in combinatie met onderhoudsmedicatie (ICS) worden gegeven. LABA mogen alleen worden gegeven aan patiënten die met onderhoudsmedicatie ICS onvoldoende geholpen zijn. De duur van LABA-gebruik moet zo veel mogelijk worden beperkt. De reden hiervoor is dat er bewijs zou zijn dat gebruik van LABA zou leiden tot ernstige astma-exacerbaties, waarbij verhoogde ziekenhuisopname en zelfs sterfte zijn waargenomen.

Het bewijs is afkomstig uit 3 onderzoeken. De SMART-studie (n = 23.355, leeftijd 12 jaar en ouder) is een groot, gerandomiseerd placebocontroleerd onderzoek waarin patiënten naast hun standaardbehandeling 28 weken salmeterol of placebo kregen. Patiënten in de salmeterolgroep hadden een hoger risico op aan astma gerelateerde sterfte dan patiënten in de placebogroep (RR 4,4; 95%-BI 1,3 tot 15,3). Een subgroepanalyse van patiënten van Afrikaanse herkomst liet een groter, maar statistisch niet significant risico zien van salmeterol ten opzichte van placebo (RR 7,3; 95%-BI 0,9 tot 58,9).

De SNS-trial is een dubbelblind gecontroleerd onderzoek (n = 25.180, leeftijd 12 jaar en ouder) waarin de toevoeging van 16 weken salmeterol of albuterol aan standaardastmabehandeling werd bestudeerd. In de salmeterolgroep werd een verhoogd risico op aan astma gerelateerde sterfte waargenomen ten opzichte van de albuterolgroep, maar dit was niet statistisch significant (RR 3,0, p = 0,105).

In 2008 heeft de FDA zelf een meta-analyse uitgevoerd (110 onderzoeken, n = 60.954). Ook hier wordt een verhoogd risico op ernstige exacerbaties (met name ziekenhuisopname) gesuggereerd (risicoverschil 2,8 per 1000 patiënten; 95%-BI 1,1 tot 4,5). De FDA heeft eisen voor nader onderzoek met betrekking tot de veiligheid van LABA gesteld. Deze resultaten worden in 2017 verwacht.

Conclusie: bij gebruik van LABA lijkt er een klein maar significant verhoogd risico op ernstige astma-exacerbaties en astmagerelateerde sterfte te bestaan. Dit risico is mogelijk extra verhoogd bij patiënten van Afrikaanse herkomst. Het is niet duidelijk of ICS-gebruik hiertegen beschermt. Gezien dit kleine absolute risico en de nog niet beslechte controverse hierover blijft de eerste keus bij behandeling van astma een ICS, aangevuld met LABA alleen als de behandeldoelen niet worden gehaald.

55 ICS plus LABA voor 'onderhoud plus zo nodig'

De meeste van de gerefereerde onderzoeken zijn gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Budesonide/formoterol. In een Cochrane-review (4 onderzoeken, n = 9130) werd de effectiviteit en veiligheid van budesonide/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' (single-inhaler) versus combinatie-inhalers met een hogere (vaste) dosis ICS dan in de single-inhaler plus SABA zo nodig onderzocht bij kinderen en volwassenen met astma [Kew 2013]. In deze review werden adolescenten en volwassenen met astma met onderhoudsmedicatie met een klinisch belangrijke exacerbatie in het voorafgaande jaar geïncludeerd. Er werd geen verschil gevonden op de uitkomstmaten fatale en ernstige bijwerkingen, symptomen en gebruik van noodmedicatie. Er was wel een verschil ten gunste van budesonide/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' wat betreft exacerbaties waarvoor orale steroïden nodig waren (OR 0,75; 95%-BI 0,65 tot 0,87; NNT 42; klinisch niet relevant), exacerbaties waarvoor een ziekenhuisbezoek nodig was (OR 0,72; 95%-BI 0,57 tot 0,90; NNT 166; klinisch niet relevant), FEV₁ (gemiddeld verschil 19 ml; 95%-BI 3 tot 36; klinisch niet relevant) en kwaliteit van leven (gemiddeld verschil 0,06 punten op AQLQ; 95%-BI 0,02 tot 0,10; klinisch niet relevant).

Beclometason/formoterol. Papi et al. voerden een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek uit bij patiënten met astma, waarbij zij beclometason/formoterol ('100/6', 2 dd 1) 'onderhoud plus zo nodig' (single-inhaler, interventie) vergeleken met beclometason/formoterol vaste onderhoudsdosis

plus salbutamol 'zo nodig' (controle) [Papi 2013]. Dit dubbelblinde multicenter Europese onderzoek werd uitgevoerd bij 1714 patiënten, waarbij primair werd gekeken naar de tijd tot een ernstige exacerbatie. Secundaire uitkomsten waren onder meer longfunctie, symptomen en astmacontrole. De beide groepen waren vergelijkbaar bij de start van het onderzoek. In de interventiegroep kreeg 12% gedurende de follow-up van 48 weken een exacerbatie; in de controlegroep was dit 18% (ARR 6%, NNT 16, p = 0,0005). De tijd tot de eerste exacerbatie was langer bij beclometason/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' dan bij beclometason/formoterol onderhoud plus salbutamol 'zo nodig' (verschil 65 dagen, 209 versus 134 dagen, p = 0,0003). Parameters op het gebied van longfunctie, symptomen en astmacontrole waren niet statistisch significant verschillend. Ook het aantal lichte exacerbaties was niet statistisch significant verschillend. Wel waren er meer bijwerkingen (stemklachten, candida, tachycardie en tremor) en meer onverwachte complicaties in de beclometason/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' groep. Opgemerkt moet worden dat niet gekeken is naar veiligheid van de interventie op de lange termijn.

Patel et al. voerden een gerandomiseerd onderzoek uit in 4 eerstelijnscentra en een ziekenhuis in Nieuw-Zeeland, waarin zij beclometason/formoterol ('200/6', 2 dd 2) 'onderhoud plus zo nodig' (single-inhaler, interventie) vergeleken met beclometason/formoterol vaste onderhoudsdosis plus salbutamol (100 microg) 'zo nodig' (controle) [Patel 2013]. In dit onderzoek werden 303 patiënten geïncludeerd. De primaire uitkomstmaat was het aantal episodes waarin een hoge dosering bèta-2-agonisten gebruikt werden (> 8 maal 'zo nodig' medicatie in 24 uur in interventiegroep en > 16 maal in controlegroep); secundair werd gekeken naar medicatiegebruik, ernstige exacerbaties en bijwerkingen. Op de primaire uitkomstmaat werd geen statistisch significant verschil gevonden. Wel was het relatieve risico op een ernstige exacerbatie in de interventiegroep lager dan in de controlegroep (RR 0,56; 95%-BI 0,38 tot 0,84; ARR 14%; NNT 7; klinisch relevant).

Fluticason/formoterol. Er zijn anno 2014 geen kwalitatief goede onderzoeken beschikbaar waarin de effectiviteit en veiligheid van fluticason/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' versus een vaste onderhoudsdosis plus SABA zo nodig is geëvalueerd.

Het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert voor budesonide/formoterol als volgt: ter verlichting van acute bronchoconstrictie in combinatie met een onderhoudsbehandeling 'zo nodig' één inhalatie ('100/6' of '200/6') extra nemen; indien de symptomen aanhouden nog een tweede inhalatie ('100/6' of '200/6') extra. De totale dosering (onderhoudsdosering plus 'zo nodig') is maximaal 6 inhalaties per keer en 8 inhalaties per dag.

Conclusies:

- Er is geen bewijs dat een combinatiepreparaat budesonide/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' werkzaam is ten aanzien van ziekenhuisopnames, ernstige bijwerkingen en kwaliteit van leven in vergelijking met een vaste onderhoudsdosis van dit combinatiepreparaat plus een ander 'zo nodig' middel (SABA); wel is beperkt bewijs gevonden voor een gunstig effect van budesonide/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' wat betreft het voorkomen van een exacerbatie waarvoor orale corticosteroiden vereist zijn (NNT 15).
- Er is geen bewijs dat een combinatiepreparaat beclometason/formoterol 'onderhoud plus zo nodig' werkzaam (longfunctie, astmacontrole, symptomen, gebruik noodmedicatie) is dan een vaste onderhoudsdosis van beclometason/formoterol plus een ander 'zo nodig' middel; wel is beperkt bewijs gevonden voor een effect ten aanzien van exacerbaties (voorkomen van ernstige exacerbaties, NNT 6-17, tijd tot eerste exacerbatie, 65 dagen); bij 'onderhoud plus zo nodig'-gebruik kwamen vaker bijwerkingen voor.

- Voor het combinatiepreparaat fluticason/formoterol zijn geen gegevens beschikbaar over 'onderhoud plus zo nodig'-gebruik.
- Er is geen onderzoek gevonden over de werkzaamheid van combinatiepreparaten met salmeterol 'onderhoud plus zo nodig'.

56 Controle spirometrie

Spirometrie in de monitoringfase (dus niet als diagnose) bestaat uit een meting onder gebruik van eigen medicatie van de patiënt zonder gestandaardiseerde bronchusverwijding. De patiënt hoeft de eigen medicatie voor controle spirometrie niet te staken. Het bepalen van reversibiliteit (spirometrie na gestandaardiseerde bronchusverwijding) tijdens de controle is niet zinvol, omdat dit geen implicaties heeft voor de praktijk. Alleen bij twijfel over bijvoorbeeld de diagnose of de mate van controle is het nuttig de reversibiliteit te bepalen; dit is dan echter in het kader van hernieuwde diagnostiek (consensusafpraak werkgroep NHG en NVALT).

Er is geen bewijs gevonden voor het nut van het meegeven van een 'hand held'-spirometer om de longfunctie thuis of elders te registreren, bijvoorbeeld als er onduidelijkheid bestaat over het effect van de behandeling of over het belang van beroepsgebonden of andere uitlokkende factoren.

57 Monitoring

Monitoring vindt plaats volgens de Zorgstandaard Astma bij volwassenen: in principe krijgen patiënten die hun astma goed onder controle hebben en zorg dicht bij huis ontvangen, één keer per jaar een integrale beoordeling door de huisarts aan de hand van het individueel zorgplan en de ervaren klachten. De klachten zijn bepalend voor het tijdens de beoordeling uit te voeren onderzoek. Dit impliceert dat niet altijd de longfunctie behoeft te worden gecontroleerd (spirometrie). Voor patiënten die uitsluitend astmatische klachten gedurende een relatief korte periode (bijvoorbeeld pollenseizoen) hebben of patiënten die in de afgelopen twaalf maanden geen klachten hadden en geen onderhoudsmedicatie gebruikten, wordt een jaarlijkse integrale beoordeling niet noodzakelijk geacht.

Patiënten die hun astma gedeeltelijk onder controle hebben en die de behandeldoelen of de optimale medicamenteuze behandeling bereikt hebben, krijgen vaker een integrale beoordeling aan de hand van het individueel zorgplan en de ervaren klachten (minstens twee keer per jaar). Op indicatie kan er sprake zijn van een gespecialiseerde integrale beoordeling door een longarts. Patiënten bij wie de behandeldoelen niet bereikt zijn worden frequent gecontroleerd, afhankelijk van de ernst van de klachten na enkele weken, tot de behandeldoelen of de optimale medicamenteuze behandeling bereikt zijn.

Patiënten die hun astma slecht onder controle hebben, krijgen ook geregeld een integrale beoordeling aan de hand van het individueel zorgplan en de ervaren klachten (minstens eenmaal in de drie maanden). Op indicatie kan sprake zijn van een gespecialiseerde integrale beoordeling of een hernieuwde intensieve integrale analyse [LAN 2012].

58 Controles/vragenlijsten

Een van de voordelen van gebruik van een vragenlijst is dat systematisch symptomen en beperkingen kunnen worden gemeten. Door de behandeling af te stemmen op de ervaren beperkingen en klachten en niet uitsluitend op de longfunctie, is het aannemelijk dat de tevredenheid van de patiënt over de behandeling toeneemt [Jacobs 2001].

Gevalideerde vragenlijsten voor het meten van de astma-instelling zijn de Asthma Control Test (ACT; 5 vragen met antwoorden op een 5-puntschaal; score ≤ 19 = slechte controle) (www.asthmacontrol.com) en de Asthma Control Questionnaire (ACQ-7; 7 items; score 0 tot 6; score $< 0,75$ = goede controle; $> 1,50$ = slechte astmacontrole; tussen 0,75 en 1,50 = gedeeltelijke astmacontrole; of ACQ-6; 6 items (zonder FEV₁); $< 0,75$ = goede ast-

macontrole en $> 1,50$ = slechte astmacontrole). Jia et al. onderzochten in een systematische review de Asthma Control Test en de Asthma Control Questionnaire om de mate van astmacontrole te bepalen [Jia 2013]. In dit onderzoek werden 3 onderzoeken geïncludeerd die zowel de ACT als de ACQ bestudeerden, 12 over de ACT en 6 over de ACQ. In totaal werden ongeveer 23.500 patiënten geïncludeerd in de analyse. De gepoolde uitkomsten die werden gevonden voor diagnostische accuratesse van de verschillende meetinstrumenten staan vermeld in [tabel 8].

In de 3 genoemde vragenlijsten worden symptomen overdag, symptomen 's nachts, beperking in activiteiten en gebruik van SABA geïnventariseerd. Bij de ACT is daarnaast de door de patiënt ervaren ziektelast van belang en bij de ACQ-7 wordt de longfunctie in kaart gebracht.

De auteurs concluderen dat de ACT en de ACQ-6 en ACQ-7 gebruikt kunnen worden om onderscheid te maken tussen goede en gedeeltelijke astmacontrole. Hierbij geven zij aan dat er een lichte voorkeur bestaat voor de ACT boven de ACQ, vanwege de betere diagnostische accuratesse en omdat er voor de ACQ nog validatieonderzoeken nodig zijn. Beide vragenlijsten zijn volgens de auteurs niet geschikt om slechte astmacontrole aan te tonen. Het minimaal klinisch relevante verschil van de ACQ is 0,5 en van de ACT 3 punten [Jia 2013].

Overweging: de ACT en de ACQ-6 zijn in de praktijk makkelijker toepasbaar vanwege het ontbreken van de FEV₁, (wanneer vergeleken wordt met de ACQ-7) en de duidelijke afkappunten.

Conclusie: de ACT en ACQ-6 zijn bruikbare vragenlijsten voor het bepalen van de astmacontrole.

59 Spirometrie in de monitoringfase

FEV₁. De mate waarin de FEV₁ daalt is een van de indicatoren voor het bereiken van de behandeldoelen.

De fysiologische achteruitgang van de FEV₁, vanaf de leeftijd van 30 jaar is 25 tot 35 ml per jaar. Bij patiënten met COPD die blijven roken is de jaarlijkse afname van de FEV₁, gemiddeld 62 ml versus 31 ml bij diegenen die definitief stoppen [Anthonisen 1994, Kanner 2001, Quanjer 1993]. Dit laatste valt binnen de fysiologische grenzen van longfunctieverlies. Lagere luchtweginfecties veroorzaken een geringe extra afname van de FEV₁ (7 ml) [Scanlon 2000].

Ook de mate van toe- of afname van de reversibiliteit is een indicator voor de instelling van de aanpak. Een betrouwbare uitspraak over een versnelde daling van de FEV₁, kan slechts worden gedaan indien verschillende metingen (minimaal drie) over een langere periode (minimaal twee jaar) worden verricht.

Involvement spirometrie op astmacontrole. In een onderzoek onder veertig eerstelijnspraktijken in Australië, waarin uitgebreide training in spirometrie werd vergeleken met controlepraktijken (zonder training), bleek training in spirometrie geen relatie te hebben met het toepassen van spirometrie, en ook niet met patiëntrelevante uitkomstmaten (zoals longfunctie, kwaliteit van leven, verzuim, exacerbaties en symptomen) bij patiënten met

astma [Holton 2011].

In een ander Australisch onderzoek werd geëvalueerd of spirometrie en regelmatige controle de kwaliteit van leven of andere uitkomsten beïnvloeden bij patiënten met astma of COPD [Abramson 2010]. Dit onderzoek betreft een clustergerandomiseerd onderzoek in 31 eerstelijnspraktijken in Melbourne onder patiënten met inhalatiemedicatie gedurende ten minste 6 maanden. In de eerste arm van het onderzoek kregen patiënten elke 3 maanden spirometrie en controle, in de tweede groep kregen patiënten alleen spirometrie voor en na de start van het onderzoek en in de derde arm kregen patiënten usual care. De follow-up was 12 maanden, waarna kwaliteit van leven (primaire uitkomstmaat) en verschillende secundaire uitkomstmaten (zoals symptomen, astma-aanvallen, verzuim en ziekenhuisopname) werden bepaald. Er bleken geen statistisch significante verschillen tussen de groepen te bestaan.

Overwegingen: er is geen onderzoek gevonden dat de Nederlandse aanbevelingen van (ten minste jaarlijkse) controle en spirometrie vergelijkt met een minder intensieve controle. Het Australische onderzoek toont geen verschil aan tussen driemaandelijke controle en spirometrie versus usual care.

Conclusie: over het nut van (ten minste) jaarlijkse controle en spirometrie is geen goed onderzoek gevonden.

60 FeNO voor de monitoring van astmacontrole

Het gehalte stikstofoxide in de uitgeademde lucht (FeNO) is een niet-invasieve ontstekingsmarker die van waarde zou zijn om de astmacontrole te monitoren. Petsky et al. publiceerden een Cochrane-review waarin zij dit onderzochten [Petsky 2009]. In deze review waren slechts 2 onderzoeken geïncludeerd die zijn uitgevoerd bij volwassenen, met een relatief beperkt aantal patiënten (n = 197). In meta-analyses is het monitoren van astma gebaseerd op FeNO vergeleken met monitoring op basis van klinische symptomen. Voor geen van de uitkomstmaten (exacerbaties, FEV₁, symptomen, medicatiegebruik) werd een statistisch significant verschil tussen beide groepen gevonden. Behalve het gebrek aan bewijs voor het nut van de inzet van FeNO als monitoringsinstrument is het bovendien onduidelijk welke waarde van FeNO voor een individu als 'normaal' en welke als 'te hoog' moet worden beschouwd. FeNO-waarden zijn daarnaast afhankelijk van leeftijd en lengte, en er worden verhoogde waarden gezien bij virale luchtweginfecties. Momenteel is nog niet bekend hoe men hiervoor zou moeten corrigeren. Apparaatruimte om FeNO te meten is relatief duur en vraagt onderhoud en kalibratie. Een aantal factoren heeft enige invloed op FeNO, zoals het tijdstip van de dag, bepaalde dranken en voedingsmiddelen en recent uitgevoerde spirometrie.

In een onderzoek onder 342 patiënten met licht tot matig ernstig astma werd in een geblindeerd gerandomiseerd onderzoek met 3 onderzoeksgroepen vergeleken of er verschil was in therapiefalen tussen aanpassingen van de ICS-dosering op geleide van de FeNO, symptomen of op advies van de arts [Calhoun 2012]. Onder therapiefalen

Tabel 8 Diagnostische accuratesse vragenlijsten astmacontrole

Mate van astmacontrole	Vragenlijst	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)
Goede astmacontrole	ACT	0,77 (0,68-0,84)	0,84 (0,74-0,91)
	ACQ-7	0,95 (0,90-0,99)	0,50 (0,36-0,63)
	ACQ-6	0,91 (0,85-0,96)	0,62 (0,54-0,69)
Gedeeltelijke astmacontrole	ACT	0,75 (0,63-0,83)	0,82 (0,76-0,87)
	ACQ-7	0,74 (0,61-0,83)	0,81 (0,72-0,88)
	ACQ-6	0,65 (0,52-0,76)	0,90 (0,86-0,92)
Slechte astmacontrole	ACT	0,49 (0,42-0,56)	0,92 (0,86-0,96)

werd in dit onderzoek onder meer een astma-exacerbatie (niet-gepland medisch contact vanwege astmasymptomen met gebruik van orale steroiden, verhoging van de dosis ICS of extra medicatie voor astma als resultaat) verstaan, als ook een verhoogd gebruik van salbutamol. Op de primaire uitkomstmaat 'tijd tot therapiefalen' werden geen verschillen tussen de 3 groepen vastgesteld. In dit onderzoek is gebruikgemaakt van beclometason extrafijn in een tamelijk forse startdosering (2 dd 2 x 40 microg). Dit verklaart mogelijk het forse percentage patiënten dat géén ernstige exacerbatie kreeg en daarmee de relatieve onmogelijkheid om verschillen tussen de 3 groepen aan te tonen. Daarnaast moet opgemerkt worden dat de auteurs van het artikel uitgebreide belangen hebben gemeld bij de farmaceutische industrie.

Een Nederlands eerstelijns-onderzoek onder 611 patiënten met astma die behandeld werden met inhalatiecorticosteroiden vergeleek 3 monitoringstrategieën: monitoring gericht op gedeeltelijke astmacontrole (ACQ < 1,5), monitoring gericht op volledige astmacontrole (ACQ < 0,75) en monitoring gericht op volledige controle mede aan de hand van FeNO (ACQ < 0,75 en FeNO < 25 ppb) [Honkoop 2014]. Na een follow-up van 12 maanden bleek het monitoren van de behandeling met behulp van FeNO geassocieerd met een betere astmacontrole dan monitoring gericht op gedeeltelijke controle (p < 0,02). Ten opzichte van volledige astmacontrole was het gebruik van medicatie significant lager in zowel de groep die gericht was op gedeeltelijke controle als de groep die gericht was op volledige controle mede aan de hand van FeNO. Er was geen verschil in kwaliteit van leven of exacerbatiefrequentie.

Conclusie: er is tegenstrijdig bewijs voor het nut van monitoring van de astmacontrole met behulp van FeNO in de eerste lijn. Het monitoren van astma (titreren van ICS) bij volwassenen met behulp van FeNO metingen kan (nog) niet worden aanbevolen in de huisartsenpraktijk.

61 Astma en comorbiditeit

Voor de relatie tussen allergische rhinitis en astma zie noot 8.

Astma en obesitas zijn chronische multifactoriële aandoeningen geassocieerd met zowel genetische aanleg als immunologische factoren. Er zijn aanwijzingen dat obesitas het risico op astma vergroot en astmacontrole bemoeilijkt. Er is beperkt bewijs dat afvallen bij obese patiënten zinvol is om de astmacontrole te verbeteren [Dias-Junior 2013, Moreira 2013].

62 Pulsoximeter en zuurstoftoediening bij (dreigend) respiratoir falen

De pulsoximeter (zuurstofsaturatiemeter) is een handzaam apparaatje waarmee aan de vinger transcutaan de zuurstofverzadiging in het bloed

kan worden gemeten [Van den Bosch 2005]. Over een afkappunt voor hypoxie bestaat echter nog geen consensus. In een onderzoek bij patiënten met een exacerbatie van COPD was het optimale afkappunt voor hypoxie (arteriële PaO₂ ≤ 60 mmHg) een perifere zuurstofsaturatie (SpO₂) van 92% (100% sensitiviteit, 86% specificiteit) [Kelly 2001, Chavannes 2003].

Perifere saturatiemeting is minder betrouwbaar of soms onmogelijk bij een SpO₂ < 80%, vooral bij een donker gepigmenteerde huid, slechte doorbloeding door hypotensie of een koude omgeving, hartfalen of aritmie en ten slotte bij nagellak, kunstnagels en vuil [Anonymous 2010a].

Bij aanwijzingen voor acuut (dreigend) respiratoir falen wordt zuurstofbehandling geadviseerd indien beschikbaar. Start bij volwassenen met 10 tot 15 l/min via een 'non rebreathing'-masker; na 5 tot 10 minuten en bij bereiken van de streefwaarde (SpO₂ 94 tot 98%) 1 tot 6 l/min via neusbril; daarna zuurstofflow aanpassen op geleide van zuurstofsaturatie [Fraanje 2012, Anonymous 2010b, O'Driscoll 2008].

Voor verdere informatie wordt verwezen naar de farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties van het NHG [Fraanje 2012].

63 Exacerbatiebehandeling

Orale steroiden. Systemische corticosteroiden zijn effectief bij de behandeling van exacerbaties van astma. Orale steroiden hebben hierbij de voorkeur boven intraveneus toegediende steroiden, vanwege het niet-invasieve karakter en lagere kosten. Intramusculaire toediening kan een alternatief zijn. Een zevendaagse kuur is net zo effectief als een veertiendaagse kuur. Afbouwen van de dosering gedurende de kuur wordt niet geadviseerd.

Hooggedoseerde ICS (2,4 mg budesonide per dag in 4 doseringen) kunnen even effectief zijn als 40 mg orale prednisonol. Verder onderzoek hiernaar is echter nodig [Global Initiative for Asthma 2012].

Dosisaerosol versus vernevelaar. In een Cochrane-review (25 onderzoeken; 614 volwassenen met acuut astma) werd geen verschil gezien in het aantal ziekenhuisopnames van patiënten die met een dosisaerosol met voorzetskamer werden behandeld en patiënten die een vernevelaar gebruikten [Cates 2006].

Vroeg (binnen een uur na binnenkomst op SEH) starten met orale corticosteroiden versus placebo. In een andere Cochrane-review (12 onderzoeken, n = 863) resulteerde het vroeg starten met orale corticosteroiden bij een ernstige exacerbatie op een SEH-afdeling versus placebo in een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames (OR 0,40; 95%-BI 0,21 tot 0,78; NNT 8) [Rowe 2001].

ICS plus orale corticosteroiden versus orale corticosteroiden. In een derde Cochrane-review (3 onderzoeken; n = 909) zag men geen toegevoegde waarde

van ICS plus systemische corticosteroiden versus systemische corticosteroiden alleen [Edmonds 2012].

Hoge dosis ICS versus orale corticosteroiden. In 9 onderzoeken (n = 1296) werd monotherapie met een hoge dosis ICS vergeleken met monotherapie met systemische corticosteroiden na ontslag van de SEH. Er werd geen significant verschil gevonden wat betreft opnieuw optredende verslechtering en evenmin wat betreft secundaire uitkomstmaten (gebruik SABA, symptomen of bijwerkingen). De power van de gepoolde gegevens was onvoldoende om een betrouwbare uitspraak te doen of een van beide opties inferieur was. Bovendien waren patiënten met een ernstige astma-exacerbatie uitgesloten [Edmonds 2012].

Conclusie: toediening van inhalatiemedicatie via een dosisaerosol is gelijkwaardig aan toediening via een vernevelaar. Vroeg starten met systemische steroiden vermindert het aantal ziekenhuisopnames bij een astma-exacerbatie.

64 Verhogen dosis ICS bij exacerbatie

Quon et al. voerden een Cochrane-review uit over het verhogen van de dosering inhalatiecorticosteroiden in vergelijking met de normale onderhoudsdosis om exacerbaties te behandelen bij kinderen en volwassenen met astma [Quon 2010]. Zij gingen hierbij uit van onderzoeken waarbij deze vergelijking werd bestudeerd als onderdeel van een geschreven actieplan. De kwaliteit van het bewijs was beperkt. De resultaten van de review beschrijven dat er geen verschil was in gebruik van orale corticosteroiden (als noodmedicatie) tussen beide groepen. De auteurs concluderen dan ook voorzichtig dat het zelfstandig door de patiënt verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroiden ter behandeling van een exacerbatie niet zinvol is.

In de review van Quon et al. is een onderzoek opgenomen waarbij de dosering ICS is verviervoudigd [Orborne 2009]. In dit onderzoek werden 403 patiënten met een beginnende verslechtering van het astma dubbelblind gerandomiseerd tussen een viervoudige dosis ICS en placebo, als onderdeel van hun zelfmanagementplan. Bij 9% van de interventiegroep en 14% van de placebogroep trad een exacerbatie van het astma op (RR 0,64; 95%-BI 0,37 tot 1,11). Bij 21% van de gebruikers in de interventiegroep en bij 50% van de gebruikers in de placebogroep was behandeling met orale corticosteroiden nodig (RR 0,43; 95%-BI 0,24 tot 0,78; NNT 3,5). De auteurs adviseren nader onderzoek te doen naar het verviervoudigen van ICS bij een beginnende exacerbatie.

Conclusie: verviervoudiging lijkt een forse relatie te hebben met absoluut beperkte, reductie van het aantal exacerbaties te geven, gebaseerd op één onderzoek. Bij vergelijking van verhoging van ICS en een prednisonol stootkuur lijkt er geen verschil.

LITERATUUR

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://www.nhg.org>.

Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? Chest 1999;115:869-73.

Abrahamson M, Kutin JJ, Raven J, Lanigan A, Czarny D, Walters EH. Risk factors for asthma among young adults in Melbourne, Australia. Respirology 1996;1:291-7.

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD001186.

Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD003274.

Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD002310.

Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD003135.

Akkermans RP, Berrevoets MA, Smelee JJ, Lucas AE, Thoonen BP, Grootens-Stekelenburg JG, et al. Lung function decline in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in respiratory symptomatic subjects. BMC Pulm Med 2012;12:12.

Akkermans RP, Biermans M, Robberts B, Ter Riet G, Jacobs A, Van Weel C, et al. COPD prognosis in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in smokers. Eur Respir J 2014;43:54-63.

Anonymous. Clinical use of pulse oximetry. European federation of allergy and airways diseases patients associations. <http://www.theipcr.org>.

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 1994;272:1497-505.

Bakker W, Dijkman JH. Rhonchi and crepitations: nomenclatuur en interpretatie. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:477-80.

Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.

Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;128:315-22.

Berhane K, McConnell R, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, et al. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1723-30.

- Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax* 2010;65:132-8.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S334.
- Bozek A, Warkocka-Szoltyssek B, Filipowska-Gronska A. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *Informa Healthcare* 2012;49:530-4.
- Brandli O, Schindler C, Kunzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* 1996;51:277-83.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001a;164:858-65.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001b;107:469-76.
- Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
- BTS. British Guideline on the Management of Asthma. revised edition 2005 ed. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2012.
- Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-97.
- Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000052.
- Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000364.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
- Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The Efficacy of Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Asthma in Adults. A Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2011;171:620-9.
- Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.
- Chavannes N. Pulse oximetry and respiratory disease in primary care. *Primary care respiratory journal* 2003;12:2-3.
- Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:23-30.
- Davids R, Zwaanswijk M, Verheij RA, Korevaar JC. Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2012. NIVEL. www.nivel.nl/node.3094.
- Dias-Junior SA, Reis M, De Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2013.
- Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Ten Hacken NH, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;61:105-10.
- Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002314.
- Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005535.
- Ducharme FM. Leukotriene receptor antagonists as first line or add-on treatment for asthma. *BMJ* 2011;343.
- Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002316.
- Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Löfdahl CG. Mortality in gold stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005 2005;6.
- Falaschetti E, Laiho J, Primates P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J* 2004;23:456-63.
- Fraanje WL, Giesen PHJ, Knobbe K, Van Putten AM, Draijer LW. Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. *Huisarts Wet* 2012;55:210-20.
- Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004;24:397-405.
- Ghosh RE, Cullinan P, Fishwick D, Hoyle J, Warburton CJ, Strachan DP, et al. Asthma and occupation in the 1958 birth cohort. *Thorax* 2013;68:365-71.
- Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001005.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001117.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
- Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310-4.
- Glady CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest* 2003;123:1939-46.
- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2012. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf.
- Greisner WA, III, Settiple GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8.
- Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
- Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest* 2007;131:349-55.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
- Holton C, Crockett A, Nelson M, Ryan P, Wood-Baker R, Stocks N, et al. Does spirometry training in general practice improve quality and outcomes of asthma care? *Int J Qual Health Care* 2011;23:545-53.
- Honkoop PJ, Looijmans RJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Van den Hout WB, Bakker MJ, et al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: A cluster-randomized trial in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
- Huckvale K, Car M, Morrison C, Car J. Apps for asthma self-management: a systematic assessment of content and tools. *BMC Med* 2012;10:144.
- Jacobs JE, Van de Lisdonk EH, Smeele I, Van Weel C, Grol RP. Management of patients with asthma and COPD: monitoring quality of life and the relationship to subsequent GP interventions. *Fam Pract* 2001;18:574-80.
- Jansveld CA, Bakker W, Braat MC. Rapport van de commissie Nomenclatuur Longgeluiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2380-3.
- Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:695-703.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
- Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40.
- Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
- Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002989.
- LAN. Zorgstandaard Astma Volwassenen (2012). Long Alliantie Nederland. http://www.longalliantie.nl/files/4113/7335/4473/Zorgstandaard_Astma_Volwassenen.pdf.
- LAN. Multidisciplinaire richtlijn astma; actuele knelpunten (2013). Long Alliantie Nederland. http://www.longalliantie.nl/files/2313/9506/6963/Multidisciplinaire_richtlijn_astma_STATUS_GEAUTORISEERD_28012014_def.pdf.
- LAN. Rapport Goed gebruik Inhalatiemiddelen (2014). Long Alliantie Nederland. http://www.longalliantie.nl/files/8614/1647/9380/Rapport_Goed_Gebruik_Inhalatiemiddelen_2014.pdf.
- Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J* 2001;18:770-9.
- Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005309.
- Le Moual N, Carsin A, Siroux V, Radon K, Norback D, Toren K, et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the ECRHS II. *Eur Respir J* 2013.
- Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 2013.

- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-S205.
- Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs* 2005;65:1521-36.
- Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD007031.
- Mannino DM, Doherty DE, Sonia BA. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100:115-22.
- Mannino DM, Sonia BA, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62:237-41.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011;139:52-9.
- Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, Bonini S, Del Giacco SR, Agache I, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). *Allergy* 2013;68:425-39.
- Nederlands Bijwerken Centrum Lareb. Salbutamol inhalation and dental caries. (2007). http://www.lareb.nl/larebcorporatewebsite/media/publicaties/kwb_2007_4_salbut.pdf.
- Nguyen VN, Chavannes N, Le Lan TT, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. *Primary care respiratory journal*.
- NVAB. Richtlijn Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met astma en copd (2003). Nederlandse vereniging voor arbeids- en bedrijfsgeneeskunde (NVAB). http://www.ohcbv.nl/sites/default/files/documents/files/rl_astma_0.pdf.
- NVALT. Richtlijn diagnostiek en behandeling van ernstig astma (2013). Nederlandse vereniging van artsen voor longziekten en tuberculose. <http://www.nvalt.nl/uploads/k9/dN/k9dNajNvz2sSgS2TTqxyMw/Richtlijn-Ernstig-Astma.pdf>.
- O'Driscoll BR, Howard IS, Davison AS. BTS Guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63(Suppl VI):vi1-vi-68.
- Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:598-602.
- Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, De Groot H, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998;53:763-8.
- Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
- Parsons JP, Mastrorade JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005;128:3966-74.
- Partridge MR, Van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
- Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
- Pedone C, Scarlata S, Sorino C, Forastiere F, Bellia V, Antonelli Incalzi R. Does mild COPD affect prognosis in the elderly? *BMV Pulm Med* 2010;10.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1715-26.
- Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006340.
- Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004109.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal* 2012.
- Quon BS, Fitzgerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
- Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD001116.
- Richter K, Janicki S, Jorres RA, Magnussen H. Acute protection against exercise-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. *Eur Respir J* 2002;19:865-71.
- Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastrorade JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
- Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Anto JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998;11:1354-62.
- Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002178.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002992.
- SAN. Praktijkrichtlijn longfunctieonderzoek (2012). Centra voro medische diagnostiek (SAN). http://www.de-san.nl/wp-content/uploads/2013/12/SAN_Praktijkrichtlijn_longfunctieonderzoek_01022012.pdf.
- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
- Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *J Asthma* 1996;33:255-64.
- Schermer TR, Saris CG, Van den Bosch WJ, Chavannes NH, Van Schayck CP, Dekhuijzen PN, et al. Exacerbations and associated healthcare cost in patients with COPD in general practice. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65:133-40.
- Schermer TR, Smelee IJ, Thoonen BP, Lucas AE, Grootens JG, Van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J* 2008;32:945-52.
- Schermer TR, Verweij EH, Cretier R, Pellegrino A, Crockett AJ, Poels PJ. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration* 2012;83:344-52.
- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
- Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005;127:1565-71.
- Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MDL. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* 2008;63:775-7.
- Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002307.
- Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-9.
- Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM, Wallace LA, Jensen RL, Crapo RO. Validity of the American Thoracic Society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. *Chest* 2004;126:1861-6.
- Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008;63:1046-51.
- Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.
- Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003000.
- Taramaraz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003570.
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
- Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:57-63.
- Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282-7.
- Toren K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009;9:7.
- Van De Ven MO, Van Zundert RM, Engels RC. Effects of asthma on nicotine dependence development and smoking cessation attempts in adolescence. *J Asthma* 2013;50:250-9.
- Van den Bosch W, Schermer TRJ, Chavannes NH. Utility of pulse-oximetry in general practice. *Huisarts Wet* 2005;48:467-9.
- Van den Nieuwenhof L, Schermer T, Heins M, Grootens J, Eysink P, Bottema B, et al. Tracing uncontrolled asthma in family practice using a mailed asthma control questionnaire. *Ann Fam Med* 2008;6 Suppl 1:S16-S22.

- Van der Meer V, Bakker MJ, Van den Hout WB, Rabe KF, Sterk PJ, Kievit J, et al. Internet-based self-management plus education compared with usual care in asthma: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:110-20.
- Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. *Respir Med* 2010;104:1189-96.
- Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;59:925-9.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003559.
- Wenzel S. Pathology of difficult asthma. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:306-11.
- Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003269.
- Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.
- Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest* 2013;144:1222-9.
- Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-9.