

# Ongecontroleerd astma

FeNO ↑

Bloed eo's ↑

## ACHTERGROND

# Herziene richtlijn ernstig astma: nieuwe behandelmethoden en kennisconcentratie

Met medewerking van:  
Dr. Els Weersink,  
longarts Amsterdam UMC



Jessica Brussee

## Samenvatting

In juni 2020 verscheen een nieuwe versie van de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma'. Twee veranderingen springen in het oog: er zijn nieuwe mogelijkheden voor de (niet-)medicamenteuze behandeling van ernstig astmapatiënten en er ligt nadruk op een netwerkorganisatie van de astmazorg.

Wat betreft de medicamenteuze behandeling nemen (nieuwe) biologicals grotendeels de plaats in van prednison in de behandeling van patiënten met type 2 inflammatie.

Daarnaast zijn eerstelijns fysiotherapie en bariatrische chirurgie aanbevolen niet-medicamenteuze behandelopties. Bronchiale thermoplastiek, wat in de vorige richtlijn niet standaard werd aangeraden, verwerft een duidelijke plaats. Voor klinische long-revalidatie, zowel in Nederland als in Davos, volgt op een later moment een aanvulling op de richtlijn.

Bij de monitoring van ernstig astmapatiënten wordt, naast het individueel astma-actieplan, een jaarlijkse medicatiereview als een belangrijk onderdeel benoemd. Tot slot benadrukt de richtlijn het belang van kennis- en behandelcentra en de samenwerking in regionale astmazorgnetwerken.

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u welke biologicals er op dit moment beschikbaar zijn voor ernstig astma;
- Weet u dat de behandeling van ernstig astma afhangt van het fenotype van de patiënt;
- Bent u bekend met eerstelijns fysiotherapie en bariatrische chirurgie bij de behandeling van ernstig astma;
- Kent u de plaats van bronchiale thermoplastiek bij de behandeling van ernstig astma;
- Weet u dat een individueel astma-actieplan en een jaarlijkse medicatiereview belangrijke instrumenten zijn bij de monitoring van ernstig astmapatiënten;
- Weet u wat regionale kennis- en behandelcentra kunnen betekenen in de zorg voor ernstig astmapatiënten.

**De nieuwe richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' geeft, op basis van recent wetenschappelijk onderzoek en praktijkervaring, concrete aanbevelingen voor de zorg voor ernstig astmapatiënten.[1] Sinds de eerste versie van de richtlijn in 2013 volgden de ontwikkelingen elkaar snel op. Er kwamen nieuwe medicijnen op de markt en ook op het gebied van niet-medicamenteuze behandelingen veranderden de inzichten. Met de nieuwe kennis wordt de behandeling van ernstig astma steeds complexer. Dat maakt dat ook de visie op organisatie van de zorg voor patiënten met ernstig astma zich ontwikkelt. Alles bij elkaar was dit aanleiding voor een update van de richtlijn. Dit artikel beschrijft de belangrijkste inzichten uit de nieuwe richtlijn.**

## Het fenotype bepaalt de behandeling

De behandeling van ernstig astmapatiënten hangt af van het onderliggende inflammatoire patroon in de luchtwegen. Ernstig astma is een heterogeen ziektebeeld dat bestaat uit verschillende fenotypes. Om te beginnen is er een onderscheid naar patiënten zonder en met type 2 inflammatie, waarbij de cytokines IL-4, IL-5 en IL-13 een belangrijke rol spelen. Binnen de groep patiënten met type 2 inflammatie kun je verder onderscheid maken op basis van eosinofiele inflammatie met of zonder allergie. Eosinofiele inflammatie kenmerkt zich door een blijvend verhoogde concentratie eosinofiele granulocyten in het bloed of het sputum. Bij allergie is er sprake van een

verhoogde concentratie IgE-antistoffen in het bloed. Tot slot is ook een hoog stikstofmonoxidegehalte in de uitademingslucht (FeNO) een marker voor type 2 inflammatie. Op dit moment bepalen deze vier parameters het inflammatoir patroon van een patiënt en daarmee de mogelijke behandelopties. In de toekomst zullen hier andere biomarkers bij komen. Waar patiënten met type 2 inflammatie goed zijn in te delen naar fenotype, is de groep patiënten zonder type 2 inflammatie lastiger in kaart te brengen. Wat bij hen precies het onderliggende mechanisme voor de astma is, is nog grotendeels onduidelijk. Dat maakt ook dat er voor hen minder specifieke medicatie voorhanden is.

## Prednison vervangen door biologicals

Vanaf 2015 zijn er een aantal nieuwe, biologische medicijnen op de markt gekomen. Voor ernstig astma zijn er op dit moment vijf verschillende van deze 'biologicals', welke allemaal bestaan uit monoklonale antilichamen tegen een specifieke factor in het immuunsysteem. De biologicals die nu beschikbaar zijn, zijn gericht tegen cytokines, receptoren of antistoffen die een rol spelen bij type 2 inflammatie (zie tabel 1). Ze zijn daarom ook allemaal bedoeld voor patiënten met een persisterende type 2 inflammatie. Voor patiënten zonder type 2 inflammatie zijn er op dit moment helaas nog geen biologicals beschikbaar. Momenteel worden wel nieuwe biologicals onderzocht, die mogelijk ook voor deze laatste groep een oplossing bieden.

Biological	Monoklonaal antilichaam tegen	Registratie op de Europese markt sinds
Omalizumab	Immunoglobuline E (IgE)	2005
Mepolizumab	Interleukine-5 (IL-5)	2015
Reslizumab	Interleukine-5 (IL-5)	2016
Benralizumab	Interleukine-5-receptor (IL-5Ra)	2018
Dupilumab	IL-4 receptor (IL-4Ra/yc, IL-4Ra), IL-13 receptor (IL13Ra)	2017

Tabel 1. Overzicht van beschikbare biologicals bij ernstig astma (juni 2020).[2,3]

Welk biological het meest geschikt is voor een patiënt hangt af van zijn fenotype (zie figuur 1). Patiënten met een anamnese die vooral duidt op allergische reacties (verhoogd IgE) komen in aanmerking voor de IgE-antagonist Omalizumab. Dit middel bestaat al langer en werd ook in de vorige richtlijn aanbevolen voor deze groep. Patiënten met persisterende eosinofiele inflammatie bij wie geen sprake is van allergie kregen in het verleden vaak orale corticosteroïden (prednison) voorgeschreven. Voor hen verandert de behandeling met de komst van de nieuwe biologicals. Zij kunnen nu geholpen worden met een middel dat aangrijpt op het IL-5 mechanisme.

Hiervoor bestaan drie verschillende medicamenten: Mepolizumab, Reslizumab en Benralizumab. Tot slot heeft een deel van de patiënten ook baat bij het vijfde middel op de markt: de IL-4 / IL-13 receptorantagonist Dupilumab. Dit middel grijpt zowel in op de IgE-productie als op de eosinofiele inflammatie. De precieze plaats van Dupilumab bij de behandeling ernstig astma moet de komende jaren duidelijker worden. Vooralsnog lijkt het als eerste keus vooral geschikt voor patiënten met type 2 inflammatie zonder uitgesproken eosinofiel karakter, die wel een verhoogd FeNO hebben. Daarnaast heeft Dupilumab niet alleen effect op astma maar ook op aandoeningen zoals constitutioneel eczeem en chronische rhinosinusitis met neuspoliepen. Deze aandoeningen komen regelmatig voor in combinatie met ernstig astma. Ook de comorbiditeit is dus van belang bij de keuze van het juiste biological.

Met de komst van de biologicals verandert de plaats van prednison in de behandeling van ernstig astma. Dit komt mede door de ernstige bijwerkingen van dit middel. In principe worden nu, voor patiënten met type 2 inflammatie, eerst biologicals voorgeschreven. Prednison is alleen nog een overweging voor patiënten bij wie het astma ongecontroleerd blijft ondanks behandeling met biologicals of bij wie een behandeling met biologicals niet mogelijk is. Daarnaast blijft prednison het medicijn van eerste keus bij een astma-aanval.

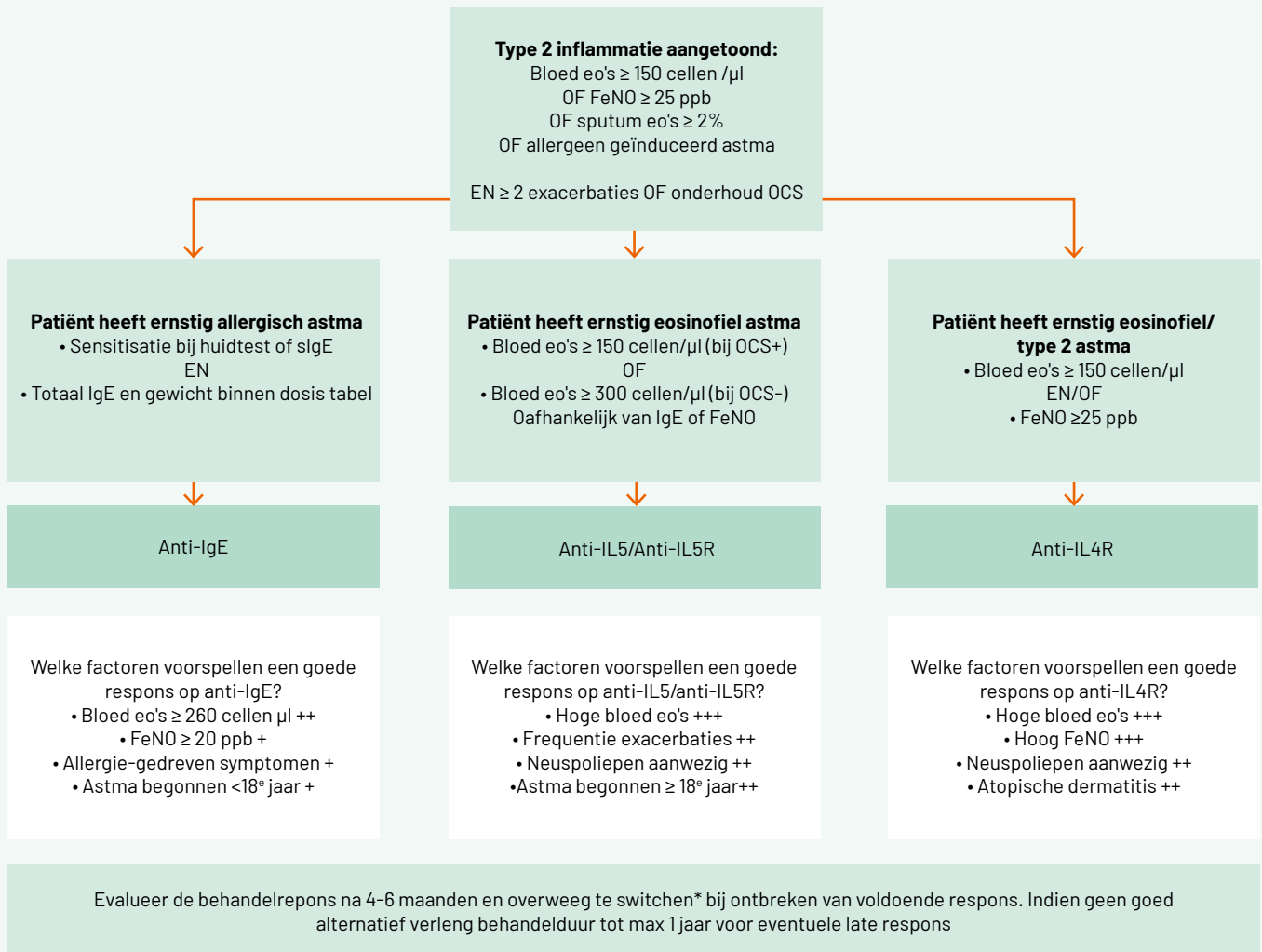
### Fysiotherapie als onderdeel van goede zorg

Patiënten met ernstig astma kunnen, naast een medicamenteuze behandeling, ook baat hebben bij eerstelijns fysiotherapie. Dat geldt vooral voor patiënten die, bij hun ernstig astma, ook last hebben van inspanningsintolerantie en/of functionele beperkingen. Voldoende bewegen en in conditie blijven is voor hen een uitdaging. Het reguliere sportaanbod sluit vaak niet aan bij hun behoeften en mogelijkheden. Daarnaast vraagt het specifieke kennis om een ernstig astmapatiënt te trainen. Fysiotherapie, vooral door speciaal geschoolde fysiotherapeuten, biedt dan uitkomst. Ook fysiotherapie aansluitend op een longrevalidatietraject kan zinvol zijn. In dat geval richt de therapie zich op het vasthouden of uitbouwen van het behaalde resultaat.

Helaas biedt de wetenschappelijke literatuur nog geen stevige onderbouwing voor fysiotherapie als onderdeel van de behandeling van ernstig astma. Studies naar het effect van fysiotherapie zijn vooralsnog van onvoldoende kwaliteit en vaak niet toegespitst op ernstig astma. Op basis van hun ervaring in de praktijk hebben de werkgroepleden toch besloten om een aanbeveling over fysiotherapie in de richtlijn op te nemen. Blijkt alleen training onvoldoende effectief dan is, naast fysiotherapie, klinische longrevalidatie geïndiceerd. Deze multidisciplinaire



Voor een goede kwaliteit van de zorg is het belangrijk om de kennis te concentreren en te delen



**Legenda**

- ICS inhalatie corticosteroïden
- OCS orale corticosteroïden
- eo's eosinofielen
- FeNO fraction exhaled nitric oxide
- + geringe kans op respons van de factoren
- ++ aanzienlijke kans op respons
- +++ hoge kans op respons
- \* Bij voorkeur in overleg met behandel- of kenniscentrum

**NB1:** Dit stroomschema hoort bij de richtlijn 'ernstig astma'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie

**NB2:** Betrek de patiënt bij de besluitvorming

Figuur 1. Beslisboom voor de keuze van het juiste soort biological op basis van biomarkers bij ernstig astma.[1]

benadering verbetert de kwaliteit van leven. De werkgroep werkt op dit moment aan een aparte module over dit onderwerp. Die voegen zij naar verwachting in 2021 aan de richtlijn toe.

**Bariatische chirurgie bij ernstig overgewicht**

Een andere nieuwe behandeloptie in de richtlijn is de bariatische chirurgie (maagverkleining). Deze optie geldt voor patiënten met ernstig astma als gevolg van ernstig overgewicht (Body Mass Index hoger dan 35 kg/m<sup>2</sup>). Als er bij hen geen sprake is van type 2 inflammatie, dan is afvallen de belangrijkste manier om de astma onder controle te krijgen. Helaas is afvallen ook het moeilijkste voor deze patiënten. Zij hebben zowel door hun

astma als door hun overgewicht moeite met bewegen. Als de behandeling en leefstijl optimaal zijn ingesteld maar de astma nog steeds niet onder controle komt, kan een maagverkleining een oplossing bieden. Het is daarbij wel belangrijk om twee groepen te onderscheiden: patiënten bij wie het overgewicht de oorzaak is van de astma en patiënten met een ander fenotype van astma die door weinig bewegen en prednisonegebruik overgewicht hebben ontwikkeld. Bij de laatste groep is het belangrijk om ook het specifieke fenotype te behandelen, zeker als dit een type 2 inflammatie omvat.

### Het RAPSODI register: onderzoeksvragen beantwoorden

De afgelopen jaren kwam steeds meer kennis beschikbaar over ernstig astma. Toch is er ook nog veel onbekend. Daarom is het Registry of Adult Patiënten with Severe asthma for Optimal Disease management (RAPSODI register) opgezet. In deze database registreren zorgverleners de 'real life' gegevens van hun patiënten zoals achtergrondkenmerken, medicatiegebruik, niet-medicamenteuze behandeling en longfunctie. Patiënten leveren, door middel van vragenlijsten, informatie over patiënt-gerelateerde uitkomsten.

#### De doelen van het register zijn:

- 1 Inzicht verkrijgen in het effect van verschillende behandelingen op astmacontrole, exacerbaties en gebruik van orale corticosteroïden
- 2 Inzicht verkrijgen in het gebruik en de bijwerkingen van (nieuwe) dure geneesmiddelen en behandelingen voor ernstig astma
- 3 Ontdekken van verschillende typen patiënten op basis van een verschillende reactie op dure geneesmiddelen en andere behandelingen
- 4 Inzicht verkrijgen in de impact van ernstig astma en van verschillende behandelstrategieën op de kwaliteit van leven en ziektelast van patiënten
- 5 Kwantificeren van gezondheidswinst in termen van Quality Adjusted Life Years (QALY's).



### Bronchiale thermoplastiek als er geen andere opties zijn

Bronchiale thermoplastiek heeft, ten opzichte van de vorige richtlijn, een duidelijker plaats verworven bij de behandelopties. Bij bronchiale thermoplastiek wordt de luchtwegwand van binnenuit verhit. Hierdoor neemt de hoeveelheid glad spierweefsel af, wat mogelijk leidt tot een vermindering van de bronchoconstrictie. In 2013 werd deze behandelmethode niet standaard aanbevolen. In de nieuwe richtlijn is het een overweging voor individuele patiënten voor wie er geen alternatieve behandelopties zijn. Ook voor deze behandeltechniek geeft de literatuur nog geen definitief uitsluitel over de werkzaamheid. Om de effecten van de behandeling te bestuderen raadt de werkgroep aan om deze behandeling alleen uit te voeren in studieverband. Daarnaast raden zij aan om patiënten in ieder geval op te nemen in een register (zie kader RAPSODI).

### Ernstig astmapatiënten regelmatig monitoren

Het is, bij patiënten met ernstig astma, belangrijk om regelmatig te controleren hoe zij functioneren en waar nog verbeteringen mogelijk zijn. Zij lopen een hoog risico op frequente astma-aanvallen, achteruitgang van de longfunctie en bijwerkingen van de medicatie. De nieuwe richtlijn geeft, meer expliciet dan de vorige versie, aanbevelingen voor de controle en monitoring van ernstig astmapatiënten. Een belangrijk onderdeel hierbij is het individueel astma-actieplan. De patiënt en de zorgverlener stellen dit samen op. Het beschrijft onder andere de behandeldoelen, een actueel medicatieoverzicht en de niet-medicamenteuze behandeling. Daarnaast beschrijft het wat de patiënt zelf kan doen als de astma ongecontroleerd dreigt te raken. Een tweede belangrijk, en nieuw aspect bij de monitoring van ernstig astma is een jaarlijkse medicatiereview. Hierin bespreekt de apotheker met de patiënt welke medicatie deze gebruikt. Zij kijken samen naar de werking, bijwerkingen en eventuele problemen in het gebruik. De apotheker bespreekt vervolgens met de behandelend longarts of er aanpassingen in de medicatie nodig zijn.





## Als je de twee richtlijnen naast elkaar zet, zie je pas hoeveel nieuwe ontwikkelingen er zijn

### Kennis centraal, zorgverlening lokaal

Ernstig astma is een complex ziektebeeld met een lage prevalentie. Voor een goede kwaliteit van de zorg is het belangrijk om de kennis over dit ziektebeeld te concentreren in zogenaamde kennis- en behandelcentra. Deze centra zijn gespecialiseerd in de diagnostiek en behandeling van ernstig astma, denken mee over de organisatie van astmazorg en doen onderzoek op dit gebied. Zij blijven voortdurend op de hoogte van nieuwe ontwikkelingen en delen deze kennis met hun netwerk. De bedoeling van deze centra is kennisconcentratie, geen patiënten- of zorgconcentratie. In de ideale situatie is er in elke regio een netwerk van ten minste één kennis- en behandelcentrum, omringd door meerdere ziekenhuizen zonder centrumfunctie. Samen vormen zij een regionaal astmazorgnetwerk, dat ook contacten onderhoudt met de eerste lijn. De kenniscentra denken, via laagdrempelig overleg, mee over de diagnostiek van ernstig astma en de indicatiestelling voor biologicals. Ook hebben zij kennis over switchen tussen biologicals en de mogelijke bijwerkingen van deze nieuwe middelen. Daarnaast kunnen zij adviseren over niet-medicamenteuze behandelingen zoals bariatrische chirurgie en bronchiale thermoplastiek. Na afstemming met een kenniscentrum vindt de behandeling van de patiënt zoveel mogelijk in het eigen ziekenhuis plaats. Biologicals kan de patiënt vaak ook zelf, via een thuisinjector, toedienen. De uitgifte van deze medicatie is wel voorbehouden aan ziekenhuisapotheken. ●

### Conclusie

De nieuwe richtlijn voor ernstig astma geeft een up-to-date overzicht van de laatste ontwikkelingen in het werkveld. In de afgelopen jaren is er flinke vooruitgang geboekt, zeker door de komst van nieuwe biologicals die een breder perspectief bieden voor patiënten met persisterende type 2 inflammatie. De richtlijn laat ook zien dat er voor de komende jaren nog voldoende werk te doen is. Denk aan onderzoek naar de langetermijneffecten van biologicals en de vraag of er ook biologicals zijn voor patiënten zonder type 2 inflammatie. Ook het effect van niet-medicamenteuze behandelopties vergt nader onderzoek. Het RAPSODI register biedt uitkomst bij het beantwoorden van deze onderzoeksvragen. Tot slot vraagt de vorming van kennis- en behandelcentra, die in praktijk al deels in gang is gezet, om formalisatie. Kortom: het werkveld zal voorlopig in beweging blijven.

### Referenties

1. Weersink EJM, Braunstahl GJ, ten Brinke A, van Veen HPAA, Conemans LH, Aardenburg-van Huisstede A, Zielhuis SW, van Litsenburg W, Hulzebos HJ, Poulissen-Erinkveld MAP, Frankemölle LAM, van der Roest EM. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 's Hertogenbosch: Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en tuberculose; 2020.
2. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. [online] Beschikbaar via URL: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>. Geraadpleegd op 01-jun-2020.
3. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. [online] Beschikbaar via URL: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. Geraadpleegd op 01-jun-2020.