

Richtlijn astma bij volwassenen: diagnose en monitoring in de eerste lijn

herziening 2019

N. Dekker, G. Verleden, E. Oostveen, E. Lenaerts, P. Dieleman, M. Goossens, V. Borra, J. Laermans, P. Van Royen

In opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn - ebpracticenet

Versie gevalideerd op 14 mei 2020



Inbreng van de patiënt en afweging door de zorglener

Richtlijnen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en bieden een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de eerste lijn. Zij vatten voor de zorgverlener samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de context van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de zorgverlener de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat zorgverlener en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijnen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

Inhoud

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	4
INLEIDING	6
SITUERING EN MOTIVATIE.....	6
DOEL VAN DE RICHTLIJN	6
EINDGEBRUIKERS.....	6
DOELPOPULATIE.....	7
EPIDEMIOLOGIE	7
PREVALENTIE	7
INCIDENTIE	9
ETIOLOGIE	10
PATHOFYSIOLOGIE	11
DEFINITIES EN BEGRIPPEN	11
KLINISCHE VRAGEN	15
AANBEVELINGEN	16
DIAGNOSE	16
KLINISCHE VRAAG 1: OP BASIS VAN WELKE GEGEVENS UIT DE ANAMNESE EN HET KLINISCH ONDERZOEK KAN MEN ASTMA VERMOEDEN?	16
KLINISCHE VRAAG 2: WAT IS DE DIFFERENTIAALDIAGNOSE BIJ ASTMA?	23
KLINISCHE VRAAG 3: WELKE LONGFUNCTIEONDERZOEKEN ZIJN NODIG OM DE DIAGNOSE VAN ASTMA TE STELLEN?	27
KLINISCHE VRAAG 4: WELKE ANDERE AANVULLENDE ONDERZOEKEN ZIJN NODIG?	43
MONITORING.....	50
KLINISCHE VRAAG 5: HOE EVALUEERT MEN IN WELKE MATE HET ASTMA ONDER CONTROLE IS?	50
SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN.....	72
GRADE-CLASSIFICATIE	73
RANDVOORWAARDEN	75
RESEARCHAGENDA	76
EUROPESE SAMENWERKING, ECONOMISCHE OVERWEGINGEN EN KWALITEITSINDICATOREN	76
IMPLEMENTATIE	78
TOTSTANDKOMING	78
AUTEURS.....	78
METHODOLOGIE.....	79
ALGEMEEN	79

KLINISCHE VRAGEN	80
LITERATUURONDERZOEK	80
EXPERTTOETSINGEN	90
BELANGENCONFLICTEN	92
DANKWOORD	93
UPDATE EN FINANCIERING	93
<u>BIJLAGE 1: RISICOFACTOREN EN UITLOKKENDE FACTOREN VAN ASTMA.....</u>	<u>94</u>

Lijst van gebruikte afkortingen

ACE	angiotensine-converterend enzym
ACO	astma-COPD-overlap
ACT	astmacontroletest
BHR	bronchiale hyperreactiviteit
BI	betrouwbaarheidsinterval
BMI	body mass index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstructief longlijden)
DALY	disability adjusted life years (de totale ziektelast uitgedrukt in het aantal verloren gezonde levensjaren)
EARIP	European Asthma Research and Innovation Partnership
ERS	European Respiratory Society
FeNO	fractional exhaled nitric oxide (fractionele excretie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht)
FEV ₁	forced expiratory volume of éénsecondewaarde (ESW)
FER	FEV ₁ /FVC of Tiffeneauverhouding: het luchtvolume dat een patiënt in de eerste seconde bij geforceerde expiratie kan uitblazen
FVC	geforceerde vitale capaciteit
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GPP	good practice point
HPA	hypothalamus-hypofyse-bijnieras
HR	hazard atio
ICS	inhalatiecorticosteroïden
IgE	immunoglobuline E
IV	intraveneus
kPa	kilopascal
LABA	langwerkende β 2-agonist
LTRA	leukotrieenreceptorantagonist
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NKO	neus-keel-oor
NPV	negative predictive value (negatief voorspellende waarde)
NSAID	niet-steroïdale anti-inflammatoir geneesmiddel
OR	odds ratio
PaCO ₂	arteriële CO ₂ -spanning
PaO ₂	arteriële O ₂ -spanning
PEF	peak expiratory flow (expiratoire piekstroom)
PPV	positive predictive value (positief voorspellende waarde)
PUFA	poly-onverzadigde vetzuren
RCT	randomized controlled trial (gerandomiseerde gecontroleerde studie)
RR	relatief risico
SABA	kortwerkende β 2-agonist
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMD	standard mean difference (gestandaardiseerd gemiddeld verschil)
WHO	Wereldgezondheidsorganisatie

Inleiding

Situering en motivatie

Deze richtlijn is een herziening van de oorspronkelijke Domus Medica-richtlijn: Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. Huisarts Nu 2003;6:275-300, met een opvolgrapport in 2008. De richtlijn wordt in dit document benoemd als de oorspronkelijke richtlijn en wordt niet meegenomen als referentie in het gehele document.

Astma is een onderwerp dat regelmatig opnieuw onder de loep wordt genomen. De inzichten omtrent astma zijn immers in constante evolutie. Bij nazicht van de literatuur bleek dat de oorspronkelijke richtlijn verouderd was. Een herziening drong zich op.

Astma komt frequent voor bij volwassenen. Meestal wordt de diagnose al in de kindertijd gesteld. Astma kan ook op latere leeftijd ontstaan. Het is een aanzienlijk gezondheidsprobleem. Het tijdig en correct stellen van de diagnose van astma bij volwassenen is van belang om de juiste (medicamenteuze) behandeling in te stellen. Bij de meeste patiënten verbeteren hiermee zowel de symptomen als de kwaliteit van leven. Zonder correcte behandeling en monitoring geeft astma aanleiding tot een belangrijke morbiditeit en mortaliteit. De diagnose kan meestal worden gesteld in de eerste lijn, maar soms zijn aanvullende tests in de tweede lijn nodig, zoals provocatietests. De monitoring gebeurt bij voorkeur in de eerste lijn, in samenwerking met de tweede lijn.

Doel van de richtlijn

Deze richtlijn biedt een leidraad voor de diagnosestelling en de monitoring van astma bij volwassenen in de eerste lijn. Ondanks de talrijke gelijkaardige kenmerken van astma bij kinderen en volwassenen, zijn er ook belangrijke verschillen, vooral met betrekking tot de differentiaaldiagnose, het natuurlijke verloop, de mogelijkheid om bepaalde onderzoeken uit te voeren en de diagnostische waarde ervan. Deze richtlijn wil de variabiliteit in de praktijk verminderen, de diagnosestelling verbeteren op basis van eenduidige diagnostische criteria, de zelfmonitoring en zelfmanagement stimuleren, waardoor de patiënt astma-exacerbaties zelf kan voorkomen en zijn astma zelf kan reguleren.

Eindgebruikers

Deze richtlijn is bedoeld voor eerstelijnszorgverleners, in het bijzonder huisartsen. Maar ook apothekers die betrokken zijn bij de zorg en de monitoring van volwassen patiënten met astma, kunnen hierop een beroep doen. De

apotheker heeft immers een belangrijke bijdrage in de monitoring van de medicamenteuze behandeling en de therapietrouw en de educatie van patiënten (o.a. correct gebruik van inhalatiemedicatie). Ten slotte kan de richtlijn ook zinvol zijn voor praktijkverpleegkundigen die een opleiding spirometrie hebben gevolgd.

De huisarts die nauw betrokken wil zijn bij de behandeling en de begeleiding van de astmapatiënt, heeft (idealiter) kennis van de uitvoering en de interpretatie van spirometrie. Is dat niet het geval, dan is navorming hierover aangewezen.

Doelpopulatie

De doelgroep van patiënten waarop de richtlijn van toepassing is, zijn volwassenen met (ongecompliceerd) astma.

Epidemiologie

Prevalentie

Volgens de gegevens van de WHO leden in 2017 zo'n 235 miljoen mensen (volwassenen en kinderen) aan astma. Op basis van een schatting van december 2016 stierven er 383 000 ten gevolge van astma in 2015 ¹.

Volgens de 'Global Burden of Disease Study' hadden wereldwijd 358 miljoen mensen in 2015 te kampen met astma, hetzij 4,8% van de totale wereldbevolking ². Dezelfde studie berekende dat op jaarbasis 26,2 miljoen 'disability adjusted life years' (DALY's) verloren gingen door astma (zie figuur 1). Astma gaat dus gepaard met een aanzienlijke ziektelast.

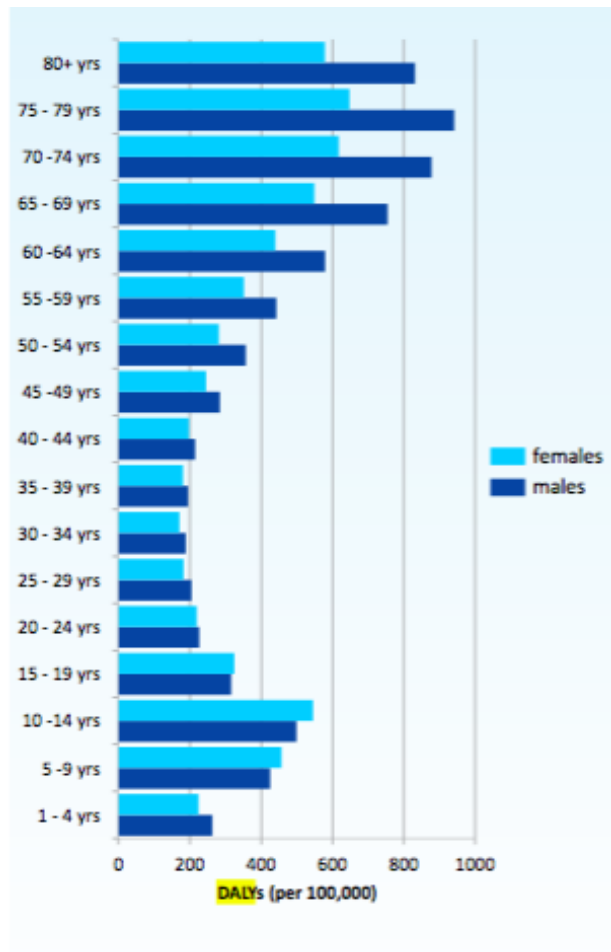
Het 'Global Asthma Network' schatte in zijn 'Global Asthma Report' van 2018 dat ondertussen 339 miljoen mensen wereldwijd aan astma lijden. Astma staat globaal gezien op de 16^e plaats van de meest voorkomende oorzaken van ziektelast, gemeten op basis van 'disability adjusted life years' (DALY's). De

¹ <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

² GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;5(9):691-706.

hieraan verbonden directe en indirecte kosten hebben een grote economische impact ³.

Figuur 1: 'Global Burden of Disease' veroorzaakt door astma in de globale populatie, gemeten in DALY's per 100 000, per leeftijdscategorie en geslacht ².



Op basis van de cijfers van de huisartsenpeilpraktijken (Intego) bedroeg de prevalentie van astma in de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015 (gecodeerd als ICD-code R96) 80,6 per 1 000 inwoners (95% BI 79,2-82,0 per 1 000 inwoners) in de praktijkpopulatie en 99,7 per 1 000 inwoners (95% BI 97,9-101,4 per 1 000 inwoners) in de jaarlijkse contactgroep ⁴. In Nederland bedroeg de prevalentie in 2017 32,5 per 1 000 mannen en 42,2 per 1 000 vrouwen in de huisartsenpraktijk

³

<http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018%20EMBARGOED.pdf>

⁴ https://intego.gbiomed.kuleuven.be/intego-apps/inc_prev_v0/

(Nivel Zorgregistraties) ⁵ . Een van de mogelijke verklaringen van deze verschillen is dat de registratie van diagnoses in beide landen op een andere manier gebeurt, met als gevolg verschillen in de prevalentie. In België is het mogelijk dat het label 'astma' wordt gebruikt voor bv. eenmalige bronchiale hyperreactiviteit of wheezing of dat vanuit de voorgeschiedenis 'astma' in de kindertijd is overgenomen, ...

De toename van de prevalentie van astma in de laatste decennia van de 20e eeuw is vermoedelijk een gevolg is van veranderingen in omgevingsfactoren dan van genetische factoren, en mogelijk ook van een verbeterde registratie door hulpverleners ⁶. Hier wordt gewezen op de verhoogde gevoeligheid voor allergenen. Die overgevoeligheid hangt wellicht samen met de impact van (de afname van) infecties op het rijpende immuunsysteem van kinderen, van veranderingen in het darmmicrobioom, van de huidige methode van huisbouw met betere isolatiemogelijkheden waarin huisstofmijt gemakkelijker gedijt en de toegenomen luchtvervuiling, zowel binnen als buitenshuis (door o.a. dieselpartikels, schoonmaakproducten, passief roken,...). Hoewel er een verband is aangetoond tussen luchtvervuiling (o.a. ozon) en de ernst van astmasymptomen en het optreden van astma-exacerbaties is het specifieke belang van fijn stof als rechtstreekse verklaring voor de toegenomen prevalentie van astma in de laatste decennia van de 20e eeuw onduidelijk (zie ook blz. 107).

Incidentie

Astma ontstaat vooral op jonge (kinder)leeftijd. In 75 tot 80% van de gevallen wordt de diagnose voor de leeftijd van 20 jaar gesteld. Ook in de groep van 40-plussers wordt astma steeds vaker gediagnosticeerd ⁷.

Voor de puberteit is de incidentie van astma hoger bij jongens dan bij meisjes, maar op volwassen leeftijd ziet men net het omgekeerde ^{4,5,8}: bij volwassen vrouwen is de incidentie (en prevalentie) van astma ongeveer anderhalf keer hoger dan bij mannen. In de jaren 1980 en 1990 stelde men wereldwijd een

⁵ Nivel Zorgregistraties eerste lijn, [zorggegevens.nl](https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/astma/cijfers-context/huidige-situatie)
<https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/astma/cijfers-context/huidige-situatie>
(laatst geraadpleegd op 14 juni 2019)

⁶ von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Mar;137(3):680-9.

⁷ de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev* 2013;22(127):44-52.

⁸ Nationaal Kompas Volksgezondheid. Astma: omvang van het probleem. Beschikbaar op:
<http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/astma/>

stijging vast van de prevalentie van astma, maar die trend lijkt zich sinds 2005 gestabiliseerd te hebben ⁷.

In 2017 werd de incidentie in de huisartsenpraktijk in Nederland geschat op 4,7 per 1 000 mannen en 5,5 per 1 000 vrouwen ⁵.

Op basis van cijfers van de huisartsenpeilpraktijken (Intego) bedroeg de incidentie van astma in de Vlaamse huisartsenpraktijk in 2015 (gecodeerd als ICPC-code R96) 5,9 per 1 000 inwoners (95% BI 5,5-6,3 per 1 000 inwoners) in de praktijkpopulatie en 7,3 per 1 000 inwoners (95% BI 6,8-7,8 per 1 000 inwoners) in de jaarlijkse contactgroep ⁴.

Etiologie

Bij 40 tot 60% van de astmapatiënten stelt men een familiaal voorkomen vast. Astma heeft een duidelijke multifactoriële pathogenese waarbij, naast de genetische predispositie, de impact van de omgeving zeer belangrijk is. Het is dus het samenspel van erfelijke belasting en omgevingsfactoren dat zal leiden tot het astmafenotype.

Astma is een heterogene aandoening. Herkenbare clusters van demografische, klinische en/of pathofysiologische kenmerken worden 'astma fenotypes' genoemd.

De meest voorkomende fenotypes zijn allergisch astma, niet-allergisch astma, 'late-onset' astma, astma met persisterende luchtstroombeperking en astma bij obesitas ⁶. 'Late-onset' astma is een fenotype dat zich pas manifesteert op volwassen leeftijd, frequenter voorkomt bij (obese) vrouwen en vaak niet-allergisch is. Dit fenotype is ernstiger, vertoont een lagere kans op remissie en is geassocieerd met een snellere afname in de longfunctie. In tegenstelling tot allergisch astma hebben patiënten met niet-allergisch astma en 'late-onset' astma vaak hogere doseringen van inhalatiecorticosteroïden nodig of zijn ze refractair (wegens een slechte astmasymptoomcontrole of blijvende exacerbaties) ondanks een behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden ^{6, 8}.

Sinds de meest recente therapeutische ontwikkelingen is er een duidelijk verband tussen het inflammatoire fenotype (met name aanwezigheid van eosinofiele luchtweginflammatie) en de respons op behandelingen gericht tegen IL-5 of tegen de IL-5-receptor. Een dergelijke behandeling is alleen aangewezen bij bepaalde fenotypes van ernstig astma die gekenmerkt zijn door een eosinofiele luchtweginflammatie. Er is tevens een correlatie tussen de af- en aanwezigheid van eosinofiele luchtweginflammatie en de respons op corticosteroïden. Ten slotte zijn er nog de inflammatoire fenotypes eosinofiel astma ("T2-high") en niet-eosinofiel astma ("T2-low").

Pathofysiologie

Astma wordt klinisch gekenmerkt door intermittente en (partieel tot volledig) reversibele obstructie van de luchtwegen, verhoogde mucussecretie en bronchiale hyperreactiviteit. De luchtwegobstructie wordt veroorzaakt door oedeem van de wand van de bronchi, mucusophoping en contractie van de bronchiale gladde spieren. Aan de basis ligt meestal, maar niet altijd, een chronisch inflammatoir proces dat wordt gestuurd door een (vooral) T-helper 2-gemedieerde immuunreactie waarin eosinofielen, mestcellen en cytokinen een hoofdrol spelen. Soms, en dan vooral bij 'adult onset' astma, kan ook een eosinofiele luchtweginflammatie optreden zonder onderliggende atopie en zonder tussenkomst van de T-helper 2-cellen noch van de mestcellen. Deze inflammatie wordt dan gemedieerd door 'innate lymfoïde cellen' (ILC2).

Op langere termijn kunnen structurele veranderingen ('remodellering') van de wand van de luchtwegen optreden (hypertrofie van de gladde spieren, vasculaire proliferatie en collageenafzetting, met als gevolg een verdikking van de basale membraan), waardoor de bronchusobstructie irreversibel wordt.

Bronchiale hyperreactiviteit of 'overprikkelbaarheid van de luchtwegen' betekent dat de bronchi, in vergelijking met mensen zonder astma, overmatig reageren op exogene en endogene prikkels (dus aan een lagere drempel en met versterkte bronchusobstructie) (zie *risicofactoren, bijlage 1, blz. 94*).

Definities en begrippen

ACO (astma-COPD-overlap)

ACO is een chronische aandoening van de luchtwegen met zowel kenmerken van astma als van COPD en waarbij de luchtwegobstructie niet volledig reversibel is na bronchodilatatie. Bij patiënten met astma kunnen op middelbare leeftijd, door roken of een onvoldoende behandelde langdurige ontsteking, structurele veranderingen ontstaan, waardoor de luchtwegvernauwing zowel een reversibele als een irreversibele component krijgt. Bovendien kunnen patiënten die roken vanaf de middelbare leeftijd een klinisch op astma gelijkend beeld ontwikkelen met aanwijzingen voor allergie of reversibiliteit (zie *differentiaaldiagnose, blz. 23*).

Allergisch astma

Allergisch astma is de meest bestudeerde vorm van astma. Deze begint meestal op kinderleeftijd en is vaak geassocieerd met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van atopische aandoeningen zoals eczeem, allergische rinitis of voedselallergie ⁸.

Atopie is gekenmerkt door een erfelijke aanleg en een immunologisch fenomeen waarbij het individu specifieke IgE-antistoffen tegen minstens één allergeen aanmaakt. De voor astma meest relevante allergenen zijn huisstofmijt, dierenepitheel, schimmels en pollen. Vaak, maar niet altijd, is het totaal serum-IgE verhoogd.

Astma

Eigen aan astma is de combinatie van klinische kenmerken. Centraal in alle definities staan de aanwezigheid van suggestieve symptomen (wheezing, dyspneu, drukkend gevoel op de borst en/of hoest) die variëren in de tijd en qua intensiteit, en een variabele expiratoire luchtwegobstructie, die spontaan of via medicatie omkeerbaar is. Astma is een heterogene aandoening die meestal, maar niet altijd, wordt gekenmerkt door een chronische inflammatie van de luchtwegen en een bronchiale hyperreactiviteit op specifieke en aspecifieke prikkels. Er bestaat geen gouden standaard diagnostische test, wat de omschrijving en de definitie van astma bemoeilijkt en waardoor we aangewezen zijn op deze vage definitie. Ook het wetenschappelijk onderzoek naar astma kampt met dit definitieprobleem.

Astma-exacerbatie

Een astma-exacerbatie is een episode gekenmerkt door een progressieve toename van de astmaklachten en -symptomen en een progressieve afname van de spirometrie die noopt tot aanpassing van de behandeling. Dit kan zich uiten in een acute astma-aanval (met ernstige kortademigheid, wheezing, ademnood, ...), maar verloopt ook vaak subacuut met toename van de klachten over een verloop van dagen.

Bronchiale hyperreactiviteit (BHR)

Bronchiale hyperreactiviteit wijst op de toegenomen (overmatige) gevoeligheid van de luchtwegen op ingeademde luchtwegvernauwende stimuli.

Controllermedicatie

Controllermedicatie is langetermijnonderhoudsmedicatie die dagelijks wordt gebruikt voor het behoud van astmacontrole.

Disfunctioneel ademen

Disfunctioneel ademen betekent letterlijk verkeerd ademen. Veel mensen kennen het beeld als hyperventilatie (overmatig ademen), dat vaak ontstaat door angst en stress. Disfunctioneel ademen is een breder begrip. Opvallend zijn een onregelmatige ademhaling, overmatig zuchten en een overwegend

borstkasademhaling (hoog ademen). Disfunctioneel ademen kan leiden tot aanzienlijke en langdurige klachten.

Eénsecondewaarde (ESW of FEV₁)

De ESW of FEV₁ ('forced expiratory volume in 1 second') is het volume lucht (uitgedrukt in liter) dat na volledige inspiratie geforceerd wordt uitgeademd in één seconde. Dit is inspanningsafhankelijk en bijgevolg afhankelijk van de medewerking van de patiënt.

Ernstig astma

Ernstig astma is astma dat (1) niet onder controle is met een maximale en optimale behandeling of (2) alleen onder controle is met deze behandeling en waarbij de astmacontrole afneemt van zodra de maximale behandeling wordt afgebouwd.

Expiratoire piekstroom (PEF)

PEF ('peak expiratory flow') is de maximale luchtstroomsnelheid uitgedrukt in liter per seconde of per minuut, die na volledige inspiratie geforceerd wordt uitgeademd. Dit is inspanningsafhankelijk en bijgevolg afhankelijk van de medewerking van de patiënt.

'Forced expiratory rate'

FER is de FEV₁/FVC-ratio en is de verhouding als percentage tussen de FEV₁ en het maximaal uitgeademde volume lucht (FVC). Het is een belangrijke parameter voor het vaststellen van luchtwegobstructie en voor de differentiatie tussen obstructief en restrictief longlijden (of de zgn. gemodificeerde Tiffeneau-verhouding). Dit wordt al eens door de spirometriesoftware onjuist weergegeven als FEV₁%. De termen Tiffeneau en FER worden in de Engelse medische literatuur niet courant gebruikt.

'Forced vital capacity' (FVC of vitale capaciteit bij maximale uitademing)

De FVC is het maximaal uitgeademde volume lucht (uitgedrukt in liter) dat na een volledige inspiratie geforceerd wordt uitgeademd. Dit is inspanningsafhankelijk en bijgevolg afhankelijk van de medewerking van de patiënt.

'Lower limit of normal' (LLN)

Een van de belangrijkste wijzigingen in de beoordeling van een spirometrie is het afkappunt voor de obstructie. Deze nieuwe interpretatie houdt geen rekening meer met het vaste afkappunt van 0,70 bij de FER-ratio (= FEV₁/FVC-ratio) en hanteert voortaan de 'lower limit of normal' (LLN) of de ondergrens

van normaal. Deze waarde is relevanter in de diagnosestelling van COPD, omdat ouderen vanaf 60 jaar van nature een FER-ratio hebben die lager ligt dan 0,70 (zie verder *diagnostische criteria van spirometrie*, blz. 27).

Maximale behandeling

Maximale therapie wordt doorgaans omschreven als enerzijds een adequate aanpak van alle contributieve factoren (o.a. correcte inhalatietechniek, therapietrouw, vermijden van blootstelling, enzovoort) (als onderscheid met 'moeilijk astma') en anderzijds een behandeling met hoge dosis inhalatiecorticosteroiden in combinatie met een tweede controllermedicatie (meestal LABA en/of LTRA en/of chronische gebruik van orale corticosteroiden).

Odds ratio

De odds ratio is de verhouding tussen twee odds (kansverhouding, nl. de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan). De OR is in case-controleonderzoek een inschatting van het relatieve risico (RR).

Persoonlijke beste piekstroomwaarde

De persoonlijke beste piekstroomwaarde is de maximale piekstroom die de patiënt uitblaast in een astmavrij interval of onder optimale behandeling.

Relievermedicatie

Relievermedicatie wordt gebruikt om snel en kortdurend de bronchoconstrictie of luchtwegvernauwing te verlichten. Dit wordt gebruikt als noodmedicatie tijdens acute momenten.

Relatief risico (RR)

Het relatieve risico (RR) is de verhouding van twee absolute risico's. In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bv. 'genezing') in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie. Bij het RR kan een 95% betrouwbaarheidsinterval worden berekend.

Reversibiliteit

Reversibiliteit duidt op een (deels) opheffen van de luchtwegobstructie door het gebruik van een bronchodilatator en is significant wanneer de ESW met minstens 200 ml toeneemt. Deze toename moet, na inhalatie van 200 tot 400

microgram salbutamol, bovendien minstens 12% bedragen ten opzichte van de uitgangswaarde.

Klinische vragen

Deze richtlijn geeft een antwoord op volgende klinische vragen:

Diagnose

1. Op basis van welke gegevens uit de anamnese en het klinisch onderzoek kan men astma vermoeden?
2. Wat is de differentiaaldiagnose van astma?
3. Welke longfunctieonderzoeken zijn nodig om de diagnose van astma te stellen?
4. Welke andere aanvullende onderzoeken zijn nodig om de diagnose van astma te stellen?

Monitoring

5. Hoe evalueert men in welke mate het astma onder controle is?

Aanbevelingen

Diagnose

Klinische vraag 1: Op basis van welke gegevens uit de anamnese en het klinisch onderzoek kan men astma vermoeden?

Aanbevelingen

Vermoed een diagnose van astma op basis van volgende gegevens uit de anamnese (GRADE 2C) en het klinisch onderzoek:

- een voorgeschiedenis van recidiverende episodes (aanvallen) van symptomen, idealiter geobjectiveerd door longfunctiemeting tijdens symptomatische en asymptomatische momenten (GRADE 2C);
- symptomen van wheezing, hoesten, kortademigheid en drukkend gevoel op de borst variërend in de tijd (GRADE 2C);
- wheezing tijdens het klinisch onderzoek (GRADE 2C);
- voorbeschikkende factoren: persoonlijke of familiale anamnese van atopie (in bijzonder: atopisch eczeem/dermatitis, allergische rinitis) (GRADE 1C).

Toelichting

Algemeen

Bij een patiënt met aanslepende/recidiverende klachten van hoest, een piepende ademhaling ('wheezing'), een drukkend gevoel op de borst en/of kortademigheid (dyspneu) kan men astma vermoeden. Af en toe is het klinische beeld minder duidelijk en staan infecties (met of zonder bronchitisklachten) of hoest op de voorgrond.

Meestal wordt astma vermoed op basis van klinische gegevens. Het zijn vooral het variabele karakter en de combinatie van recurrenente symptomen die astma waarschijnlijk maken. Omgekeerd geldt dat een geïsoleerde klacht (bv. alleen hoesten) een diagnose van astma minder waarschijnlijk maakt, zeker bij volwassenen. De klinische relevantie hiervan is belangrijk gezien het probleem van de overdiagnose van astma en bronchiale hyperreactiviteit en het onjuiste gebruik van inhalatiecorticosteroïden bij volwassenen met geïsoleerd (al dan niet postinfectieus) aanhoudend hoesten.

De diagnostische oppuntstelling in de eerste lijn bestaat uit een grondige anamnese, klinisch onderzoek en longfunctieonderzoek.

Wat moet men bevragen tijdens de **anamnese**?

Kenmerkend voor astma is het intermitterend voorkomen van meerdere klachten. De patiënt komt dan vaak op consultatie met een verhaal van hoesten en/of kortademigheid op een moment dat deze klachten niet of minder duidelijk zijn. Een gerichte anamnese kan astmatisch lijden doen vermoeden. De huisarts be vraagt het al dan niet episodisch voorkomen van de klachten, of er sprake is van kortademigheid, wheezing, uitlokkende factoren (allergenen, virale infecties, blootstelling aan (tabaks)rook, inspanning enzovoort) en informeert of de klachten 'spontaan' verdwijnen. Blijkt uit de anamnese dat de patiënt al deze klachten en kenmerken heeft, dan zal de huisarts de mogelijkheid van astma opnemen in de differentiaaldiagnose.

De huisarts zal verder doorvragen met betrekking tot:

1) de aard en ernst van de klachten:

- Is de hoest productief of niet-productief? Hoest de patiënt alleen in de ochtend en/of ook 's nachts?
- Treedt de kortademigheid vooral 's nachts op, bij een inspanning of in rust, of heeft die een seizoensgebonden karakter?
- Hoe frequent (incidenteel, regelmatig, dagelijks) zijn de klachten, hoe lang duren ze en met welk interval komen ze voor?
- Hebben de klachten een invloed op het functioneren overdag, thuis, op het werk,... en 's nachts?
- Zijn er tekenen van hyperreactiviteit? Treden er klachten op bij mist, temperatuurschommelingen, aanwezigheid van risicofactoren of blootstelling aan uitlokkende factoren zoals (tabaks)rook, fijn stof, baklucht, verflucht, parfumgeuren, hard lachen, zingen,...?
- Is er een verband tussen de klachten en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen: NSAID's, acetylsalicylzuur, bètablokkers, ACE-inhibitoren?
- Treden er klachten op na lichamelijke inspanning?
- Zijn er persisterende klachten na een bovensteluchtweginfectie?

2) de *familiale en persoonlijke voorgeschiedenis*, met inbegrip van *risicofactoren* (zie ook tabel 1):

- Op welke leeftijd zijn de klachten ontstaan?
- Zijn er tekenen van atopie? Komt astma of atopie voor bij familieleden in de eerste graad? Is er een voorgeschiedenis van atopisch eczeem of allergische rinitis? Is er een allergie bekend?
- Is er een uitgebreide medische voorgeschiedenis van bovensteluchtweginfecties en bronchitis? Zijn er begeleidende klachten van conjunctivitis, rinitis?
- Gebeurde er eerder al een allergologisch onderzoek of longfunctieonderzoek?
- Welke medicatie voor de luchtwegen werd eerder al gebruikt en wat was het effect ervan?
- Welke preventieve maatregelen werden er eerder genomen en wat was het effect ervan?

- Wat is het huidige of het voormalige rookgedrag? Wat is het aantal pakjaren? Roken er anderen in de omgeving (gezinsleden, huisgenoten)?
- Zijn er beroepsgebonden klachten? Oefent de patiënt een beroep uit (schilder, tuinier, kapper, bakker, poetsvrouw of -man, landbouwer, brandweerman, werknemer in de steen- of metaalindustrie of in de graanverwerking) met blootstelling aan allergische of niet-allergische prikkels? Heeft de patiënt hobby's met blootstelling aan prikkels (duivenmelker)?

Tabel 1: Niet-limitatieve lijst van risicofactoren en uitlokkende factoren.

Voorbeschikkende factoren:
• persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van atopie (in het bijzonder: atopisch eczeem/dermatitis, allergische rinitis) • vrouwelijk geslacht
Andere risicofactoren of uitlokkende factoren:
• beroepsgebonden blootstelling aan stoffen/producten (bv. zwaveldioxide, schoonmaakproducten,...) • allergenen (huisstofmijt, dierenepitheel, schimmels, pollen, , ...) • (actief en passief) roken • luchtweginfecties (in het bijzonder RSV en rinovirus) • luchtvervuiling (fijn stof, SO₂, NO₂, ozon, ...) • disfunctioneel ademen/stress • aandoeningen van de bovenste luchtwegen (chronische (rino)sinusitis, nasale polyposis) • overgewicht en obesitas • fysieke inspanning en intensieve training • weersomstandigheden (koude, onweer, mist, ...) • voeding • geneesmiddelen (acetylsalicylzuur, paracetamol, NSAID's, bèta-blokkers)

Meer gedetailleerde informatie over bovenstaande risicofactoren en hun onderbouwing is terug te vinden in *bijlage 1, blz. 94*.

Waaruit bestaat het **klinisch onderzoek**?

- **ALGEMEEN**

Gezien het intermitterende karakter van de astmaklachten reikt het lichamelijke onderzoek – dat in veel gevallen normaal is – doorgaans weinig elementen aan voor het diagnostische proces, tenzij de patiënt wordt gezien tijdens een acute exacerbatie.

Centraal bij het klinisch onderzoek staat het onderzoek van de longen, de neus, de keel en de oren. Bij de longauscultatie gaat de aandacht naar piepende (wheezing) of brommende ronchi, verlengd expirium en fijne (droge) of grove (vochtige) crepitaties. Crepitaties duiden niet op astma, maar op een andere pathologie zoals hartfalen, pneumonie, longfibrose,... Het neus-keel-ooronderzoek richt zich op het opsporen van een infectie, allergie (rinitis) en nasale polyposis.

- **BIJ EEN ASTMA-AANVAL**

Bij een astma-aanval of een astma-exacerbatie wordt de mate van dyspneu beoordeeld: kan de patiënt nog in zinnen praten of niet, gebruikt de patiënt de hulpademhalingspijpen? Zo nodig gaat men de ademhalings- en hartfrequentie na (opgelet voor een 'pulsus paradoxus' en/of 'silent chest', wat wijst op een zeer ernstige aanval). Bij de inspectie van de thorax tijdens episoden van dyspneu let men op tekenen van hyperinflatie.

Onderbouwing

Algemeen

De aanbeveling werd aangepast aan een aanbeveling uit de SIGN-richtlijn van 2019 ⁹, die het vermoeden op basis van anamnese en klinische gronden beter beschrijft. De beschrijving is gebaseerd op observationele studies (zie verder).

Wat moet men bevragen tijdens de **anamnese**?

Astma is geen statische aandoening en kenmerkt zich door een variabele luchtwegvernauwing. Er bestaat geen eenduidige 'gouden standaard'-test voor de diagnose van astma, waardoor de studies soms moeilijk te vergelijken zijn. Observationeel onderzoek toont aan dat de probabiliteit op astma vergroot naarmate er meerdere klachten aanwezig zijn. Elke klacht op zich heeft een lage sensitiviteit en specificiteit en resulteert in een grote kans op vals-positiviteit of vals-negativiteit. Het is dus van belang om meerdere symptomen van astma en het wisselende karakter ervan te bevragen. Met een uitgebreide bevraging kan de probabiliteit op astma worden ingeschat. Hoe meer symptomen, hoe groter de kans op een diagnose van astma. Deze probabiliteit heeft een invloed op de impact van een diagnostische test. De aanbeveling is gebaseerd op observationeel onderzoek (kwaliteit van bewijs C). Er zijn weinig nadelen verbonden aan het bevragen van symptomen. Een diagnose kan echter niet alleen worden gesteld op basis van symptomen, waardoor de diagnostische waarde ervan dus beperkt is. Daarom formuleerden we een zwakke aanbeveling.

De bevraging van voorbeschikkende factoren en risicofactoren (persoonlijke of familiale anamnese van atopie) steunt eveneens op observationeel onderzoek (lage zekerheid van bewijs C). Hierbij wegen de voordelen op tegen de mogelijke nadelen omdat het bevragen van voorbeschikkende factoren niet alleen belangrijk is voor de diagnose van astma, maar ook een essentiële en bepalende rol heeft bij het inschatten van de mogelijke ernst en de aanpak van astma (eliminatie of vermijden van mogelijke factoren).

⁹ The BTS/SIGN Guideline for the management of asthma was published on July 2019 <https://www.sign.ac.uk/assets/sign158.pdf>

Daarom formuleerden we het bevragen van voorbeschikkende factoren als een sterke aanbeveling.

Voor de onderbouwing van bepaalde aspecten verwijzen we naar andere delen van de richtlijn, nl. voor:

- de bevraging van voorbeschikkende factoren en risicofactoren, zie *bijlage 1*, blz. 94;
- de differentiaaldiagnose, zie *klinische vraag 2*, blz. 23 en volgende;
- de objectivering (zie *klinische vraag 3*, blz. 27 en volgende).

De oorspronkelijke Domus Medica-richtlijn baseerde zich op de toenmalige GINA-gids en observationele studies in verband met diagnosecriteria ¹⁰. Men gaf de aanbeveling een niveau van bewijskracht 3. Één studie toonde aan bij patiënten met de klacht 'hoest' aan de hand van een combinatie van 3 symptomen (wheezing, dyspneu, allergeengeïnduceerde klachten) en 3 variabelen (verlengd expirium, rookgedrag uitgedrukt in pakjaren, vrouwelijk geslacht) dat in 76 % van de gevallen de correcte diagnose van astma of chronisch obstructief longlijden kan worden bepaald. De gebruikte gouden standaard waarmee werd vergeleken, waren de spirometrie en de metacholineprovocatietest.

De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ beschrijft de sensitiviteit, specificiteit, PPV (positieve predictieve waarde) en NPV (negatieve predictieve waarde) per klacht (zie *tabel 2*), en baseerde zich hiervoor op de evidentietabellen van de NICE-richtlijn van 2017 ¹¹. De studies ter onderbouwing zijn observationele studies van minder goede methodologische kwaliteit, met een groot risico op bias en indirectheid ¹². Een geïsoleerd symptoom is sensitief, noch specifiek voor astma.

¹⁰ Uit de richtlijn van Domus Medica:

- Britton J, Lewis S. Objective measures and the diagnosis of asthma. We need a simple diagnostic test but don't yet have one. *BMJ* 1998;317:227-8.
- Taylor DR. Making the diagnosis of asthma. Common tests measure different aspects of the disease. *BMJ* 1997;315:4-5.
- Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.

¹¹ NICE: NICE guideline NG80 : Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people – November 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guideline-asthma-diagnosis-and-monitoring-pdf-4656178047>

¹² Uit de evidentietabellen van NICE 2017:

Voor symptomen en de combinatie van symptomen:

- Choi BW, Yoo KH, Jeong JW, Yoon HJ, et al. Easy diagnosis of asthma: computer- assisted, symptom-based diagnosis. *J Korean Med Sci* 2007;22(5):832-8.
- Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, et al. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract* 2012;66(2):158-65.

De combinatie van symptomen hebben meer aantonende kracht voor een diagnose van astma, voornamelijk bij kinderen ¹³. De persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van atopie is weinig sensitief of specifiek (zie ook *risicofactoren, bijlage 1, blz. 94*). Dit is gebaseerd op observationele studies ¹⁴.

Observationeel onderzoek toont aan dat een anamnese van het recidiverende en variabele karakter van de symptomen de probabiliteit op astma verhoogt ¹⁵.

-
- Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, Dinant GJ, Meyer FJ, et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med* 2009;9:31.
 - Schneider A, Ay M, Faderl B, Linde K, Wagenpfeil S. Diagnostic accuracy of clinical symptoms in obstructive airway diseases varied within different health care sectors. *J Clin Epidemiol* 2012;65(8):846-54.
 - Tomita K, Sano H, Chiba Y, Sato R, et al. A scoring algorithm for predicting the presence of adult asthma: a prospective derivation study. *Prim Care Respir J* 2013;22(1):51-8.

Voor atopie:

- Tomita K, Sano H, Chiba Y, Sato R, et al. A scoring algorithm for predicting the presence of adult asthma: a prospective derivation study. *Prim Care Respir J* 2013;22(1):51-8.
- Deilami GD, Khandashpour M, Paknejad O, Pazooki M. Evaluation of methacholine challenge test results in chronic cough patients referring to clinic of pulmonary disease. *Acta Med Iran* 2009;47(3):175-9.
- Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, Braunstahl GJ. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(2):119-26.

Voor symptomen na inspanning:

- Choi BW, Yoo KH, Jeong JW, Yoon HJ, Kim SH, Park YM, et al. Easy diagnosis of asthma: computer- assisted, symptom-based diagnosis. *J Korean Med Sci* 2007;22(5):832-8.

¹³ Uit SIGN 2019:

- Galant SP, Crawford LJ, Morpew T, Jones CA, et al. Predictive value of a cross-cultural asthma case- detection tool in an elementary school population. *Pediatrics* 2004;114(3):e307-16.
- Jones CA, Morpew T, Clement LT, Kimia T, et al. A school-based case identification process for identifying inner city children with asthma: the Breathmobile program. *Chest* 2004;125(3):924-34.
- Yu IT, Wong TW, Li W. Using child reported respiratory symptoms to diagnose asthma in the community. *Arch Dis Child* 2004;89(6):544-8.

¹⁴ Uit SIGN 2019:

- Galant SP, Crawford LJ, Morpew T, Jones CA, et al. Predictive value of a cross-cultural asthma case- detection tool in an elementary school population. *Pediatrics* 2004;114(3):e307-16.
- Jones CA, Morpew T, Clement LT, Kimia T, et al. A school-based case identification process for identifying inner city children with asthma: the Breathmobile program. *Chest* 2004;125(3):924-34.

¹⁵ Uit SIGN 2019:

- Galant SP, Crawford LJ, Morpew T, Jones CA, et al. Predictive value of a cross-cultural asthma case- detection tool in an elementary school population. *Pediatrics* 2004;114(3):e307-16.

Het meeste wetenschappelijke bewijs is indirect en de methodologische kwaliteit ervan is middelmatig tot laag door het risico op bias.

Tabel 2: Voorspellende waarden voor symptomen en klachten bij volwassenen met astma (gebaseerd op de NICE-evidentietabellen).

Beschrijving	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
Symptomen				
• hoest	16-66%	26-64%	8-44%	18-92%
• wheezing	9-76%	34-87%	10-81%	28-94%
• dyspneu	11-73%	38-71%	41-59%	26-70%
Symptoomvariabiliteit				
• episodisch karakter	9-40%	36-91%	14-86%	18-93%
• symptomen overdag	30-56%	36-83%	48-76%	18-67%
• symptomen na inspanning	5-40%	32-93%	5-81%	58-84%
Combinatie van symptomen (hoest, wheezing, drukkend gevoel op de borst, dyspneu, inspanningsgebonden symptomen)	60%	66%		
Persoonlijke/familiale voorgeschiedenis (atopie, allergie)				
• persoonlijke voorgeschiedenis van atopie	54-55%	68-74%	46-76%	45-79%
• familiale voorgeschiedenis van atopie	26-60%	56-83%	44-74%	38-70%

Waaruit bestaat het **klinisch onderzoek**?

Het klinisch onderzoek dient voornamelijk om wheezing of andere oorzaken van de klachten te objectiveren. Dit is echter gebaseerd op indirect bewijs uit observationele studies (lage zekerheid van bewijs C). Wegens de beperkte kwaliteit van het beschikbare bewijs en de beperkte diagnostische waarde van het voorgestelde onderzoek, formuleerden we dit als een zwakke aanbeveling.

-
- Jones CA, Morpew T, Clement LT, Kimia T, et al. A school-based case identification process for identifying inner city children with asthma: the Breathmobile program. *Chest* 2004;125(3):924-34.
 - Schneider A, Ay M, Faderl B, Linde K, et al. Diagnostic accuracy of clinical symptoms in obstructive airway diseases varied within different health care sectors. *J Clin Epidemiol* 2012;65(8):846-54.
 - Tomita K, Sano H, Chiba Y, Sato R, et al. A scoring algorithm for predicting the presence of adult asthma: a prospective derivation study. *Prim Care Respir J* 2013;22(1):51-8.

De op expertopinie gebaseerde informatie uit de oorspronkelijke Domus Medica-richtlijn kon grotendeels worden behouden, en wordt bevestigd door de NHG-Standaard (2015) ¹⁶.

De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ wijst op een hoge probabilliteit van astma wanneer tijdens het klinisch onderzoek wheezing wordt vastgesteld. Dit is gebaseerd op een observationele studie ¹⁷.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft op basis van richtlijnen en onderzoek geen andere boodschap voor de anamnese en het klinisch onderzoek ¹⁹.

Een recente systematische review onderzocht klinische voorspelmodellen om de diagnose van astma te ondersteunen ²⁰. Er werden zeven modellen geïnccludeerd, maar met een groot risico op bias. Deze zijn bijgevolg niet betrouwbaar.

Klinische vraag 2: Wat is de differentiaaldiagnose bij astma?

Aanbeveling

Denk aan een diagnose van astma wanneer er geen symptomen of tekenen zijn die een alternatieve diagnose doen vermoeden (GPP).

¹⁶ Smeele I, Barnhoorn MJM, Broekhuizen BDL, Chavannes NH, et al. NHG-Standaard astma bij volwassenen (derde herziening), maart 2015. Beschikbaar op: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/NHG-Standaard-astma-bij-volwassenen>.

¹⁷ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Tomita K, Sano H, Chiba Y, Sato R, et al. A scoring algorithm for predicting the presence of adult asthma: a prospective derivation study. *Prim Care Respir J* 2013;22(1):51-8.

¹⁸ From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>

¹⁹ Uit de GINA-gids 2019:

- Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:20-34.
- van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, Isonaka S, et al. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2004;13:218-21.
- Halbert RJ, Isonaka S. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: integrating diagnostic guidelines for managing chronic respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:13-9.
- Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73:285-95.

²⁰ Daines L, McLean S, Buelo A, Lewis S, et al. Systematic review of clinical prediction models to support the diagnosis of asthma in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019;29(1):19.

Toelichting

De belangrijkste andere chronisch inflammatoire luchtwegaandoening die men moet onderscheiden van astma is chronisch obstructief longlijden (COPD). Bij een patiënt ouder dan 40 jaar die rookt, zal de diagnose eerder COPD zijn. Tabel 3 geeft de belangrijkste verschillen weer tussen astma en COPD.

Tabel 3: Verschillen tussen astma en COPD.

	Astma	COPD
Belangrijkste risicofactor	Allergie of atopie	Roken
Leeftijd	Alle leeftijden mogelijk	Meestal ouder dan 40 jaar
Luchtwegobstructie	Wisselend, in de regel (gedeeltelijk) reversibel	Partieel irreversibel
Pathofysiologie	Chronische inflammatie in alle luchtwegen; meestal geen aantasting van het longparenchym; meestal gevoelig voor inhalatiecorticosteroiden (ICS)	Chronische inflammatie, met name in de kleinere luchtwegen; aantasting van het longparenchym; relatief ongevoelig voor inhalatiecorticosteroiden (ICS)
Klachten	Intermittente wheezing en dyspneu en/of hoest Tekenen van hyperreactieve luchtwegen Allergeengeïnduceerde klachten	Progressief toenemende (wheezing en) dyspneu en/of hoest Minder tekenen van hyperreactieve luchtwegen Geen allergeengeïnduceerde klachten
Longauscultatie	Verlengd expirium (vaak piepend) tijdens exacerbatie; meestal normaal in andere omstandigheden	Verlengd expirium (verminderd ademgeruis)
Longfunctie	Overwegend normaal (of met reversibele obstructie)	Partieel irreversibele obstructie
Therapie	Kortwerkende ICS - β_2 -agonisten als 'relievers'; combinatie van langwerkende β_2 -agonisten en ICS, al dan niet in monotherapie, als 'controllers'	Kortwerkende β_2 -agonisten als 'relievers' al dan niet in combinatie met kortwerkende anticholinergica; langwerkende anticholinergica en/of langwerkende β_2 -agonisten als 'controllers'; via inhalatie. ICS enkel op indicatie.
Beloop	Overwegend gunstig, acute opstoten met symptoomvrije intervallen	Overwegend chronisch (progressief) karakter
Levensverwachting	(Vrijwel) normaal bij optimale behandeling	Verminderd, ook bij optimale behandeling

Daarnaast kan er ook sprake zijn van een overlap, de zgn. astma-COPD-overlap (ACO). Het bestaan van COPD naast astma is aannemelijk bij patiënten ouder dan 40 jaar met:

- een vermoeden van astma op basis van de anamnese (aard van het klachtenpatroon, astma in de voorgeschiedenis, atopische aandoening bij de patiënt zelf of bij eerstegraadsfamilieliden) **én**

- een vermoeden van COPD op basis van de anamnese (relevante rookgeschiedenis of een andere risicofactor voor COPD) **én**
- minstens 12% reversibiliteit na bronchusverwijding, in combinatie met een Z-score < -1,64 na bronchusverwijding.

De reversibiliteit na bronchodilatatie is hierbij niet volledig. Bij patiënten met de combinatie van beide aandoeningen zou de controle, de kwaliteit van leven en de prognose slechter zijn.

Het komt er niet alleen op aan COPD uit te sluiten, maar ook andere aandoeningen in overweging te nemen in het stellen van een diagnose. Tabel 4 geeft een lijst van mogelijke differentiaaldiagnosen.

Tabel 4: Niet-limitatieve lijst van differentiaaldiagnosen.

Respiratoire aandoeningen	Andere aandoeningen
Bovenste luchtweginfectie Chronische niet-allergische rinosinusitis Pneumonie Pleuritis Tuberculose Longembolie Interstitieel longlijden Extrinsieke allergische alveolitis Sarcoidose Pneumothorax Stembanddisfunctie Paniek (hyperventilatie) Bronchiëctasieën Inhalatie van een vreemd voorwerp Medicatiegerelateerde hoest Centrale luchtwegobstructie Longcarcinoom Disfunctioneel ademen Allergische rinitis COPD Mucoviscidose Pertussis ACO	Hartdecompensatie Pericarditis Silentieus infarct Gastro-oesofageale reflux Obesitas Angststoornis Congenitale hartziekte

Onderbouwing

De oorspronkelijke Domus Medica-richtlijn baseerde zich op de toenmalige richtlijnen van NHG en GINA en een beschrijvende studie ²¹. De informatie m.b.t. de differentiaaldiagnose werd bevestigd door de SIGN-richtlijn van 2019

²¹ Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.

en aangevuld met gegevens uit de NHG-Standaard van 2015 ¹⁶ en de GINA-gids 2019 ²². Alle gegevens zijn gebaseerd op consensus en expertopinie en gaan uit van een besiskundig proces dat tijdens de anamnese op basis van klachten een inschatting kan geven van de probabiliteit van een diagnose 'astma'. Dit proces is eigen aan de (huisarts)geneeskunde, houdt rekening met voorkansen, sensitiviteit en specificiteit, positief en negatief predictieve waarden en werd daarom niet onderworpen aan een Delphi-procedure. De SIGN-richtlijn van 2019 onderbouwt het diagnostische proces op basis van pragmatische, observationele studies ²³. Aanvullingen uit de toetsing bij experts werden toegevoegd, onder andere in verband met de verschillen tussen astma en COPD, ACO, disfunctioneel ademen en paniek. Hyperventilatie is een term die stelselmatig wordt verlaten. Een diagnostisch landschap (met inbegrip van leeftijd en geslacht) zou praktisch zijn geweest, maar doorgaans minder exhaustief. Daarom werd geopteerd voor een niet-limitatieve lijst. Aangezien de onderbouwing berust op consensus, kreeg de aanbeveling een GPP toegekend.

Over de klinische aspecten van ACO werd een systematische review van relatief goede kwaliteit gevonden ²⁴. Deze review suggereert dat patiënten met ACO, vergeleken met patiënten met alleen astma of alleen COPD, meer symptomen, meer exacerbaties en meer comorbiditeiten hebben. Patiënten met ACO hebben slechtere gezondheidsuitkomsten. Er is echter meer onderzoek nodig om dit te bevestigen.

²² From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>

²³ Uit SIGN 2019:

- Schneider A, Faderl B, Schwarzbach J, Welker L, et al. Prognostic value of bronchial provocation and FENO measurement for asthma diagnosis--results of a delayed type of diagnostic study. *Respir Med* 2014;108(1):34-40.
- Melbye H, Drivenes E, Dalbak LG, Leinan T, et al. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or both? Diagnostic labeling and spirometry in primary care patients aged 40 years or more. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:597-603.
- Ringsberg KC, Bjarneman P, Larsson R, Wallstrom E, et al. Diagnosis of asthma in primary health care: a pilot study. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014:898-965.
- Metting EI, Riemersma RA, Kocks JH, Piersma-Wichers MG, et al. Feasibility and effectiveness of an asthma/COPD service for primary care: a cross-sectional baseline description and longitudinal results. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:14101.
- Lucas AE, Smeenk FJ, Smeele IJ, van Schayck OP, et al. Diagnostic accuracy of primary care asthma/COPD working hypotheses, a real life study. *Respir Med* 2012;106(8):1158-63.

²⁴ Nielsen M, Bårnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome--a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1443-54.

Klinische vraag 3: Welke longfunctieonderzoeken zijn nodig om de diagnose van astma te stellen?

Aanbevelingen

- De diagnose van astma berust hoofdzakelijk op klinische gronden en op de vaststelling van een variabele luchtwegvernauwing (GRADE 1C).
- Een correct uitgevoerde en geïnterpreteerde spirometrie is het voorkeursonderzoek om bij een vermoeden van astma de aanwezigheid en de ernst van de luchtwegobstructie vast te stellen (GRADE 1C).
- Bij onvoldoende duidelijkheid over de diagnose (o.a. geen luchtwegobstructie vastgesteld via spirometrie atypische klachten,...), wordt de patiënt verwezen naar de tweede lijn (GRADE 1C).

Toelichting

Er bestaat geen eenduidige diagnostische test voor astma. De diagnose wordt voornamelijk gesteld aan de hand van een klinische evaluatie, ondersteund door de objectieve vaststelling (aan de hand van spirometrie) van een variabele luchtwegobstructie (met reversibiliteit). Deze beoordeling gebeurt zo dicht mogelijk bij het hoogtepunt van de klachten.

Een normale spirometrie sluit astma echter niet uit. Bij een vermoeden van astma is objectivering nodig. Dit betekent dat men een reversibele luchtwegvernauwing wil aantonen door een correct uitgevoerde spirometrie voor en na inhalatie van een kortwerkende bronchodilator, of door een positieve provocatietest (tweede lijn) bij aanhoudende diagnostische twijfel of een in de tijd sterk wisselende longfunctie (bv. bij herhalen spirometrie bij opstart/na behandeling met bv. ICS).

In de praktijk gebeurt het vaak dat een spirometrie wordt uitgevoerd wanneer de patiënt klachtenvrij is. Op dat moment kan er echter geen obstructie of reversibiliteit worden aangetoond. Het kan ook zijn dat er alleen een voorgeschiedenis van astma is (zonder registratie in het elektronisch medisch dossier of EMD) of dat de patiënt astmamedicatie gebruikt (zonder enige objectivering door spirometrie noch registratie ervan in het EMD). Controle van het EMD of objectivering dringen zich dan op.

Longfunctieonderzoeken

▪ Spirometrie

Met spirometrie kan luchtwegobstructie en de ernst ervan worden aangetoond. Spirometrie geeft een flow-volumecurve en laat toe een reversibiliteitstest uit te voeren. Men moet de resultaten van de test steeds vergelijken met voorspelde waarden voor individuen met dezelfde lengte, dezelfde leeftijd, hetzelfde geslacht en dezelfde etnische afkomst. Spirometrie

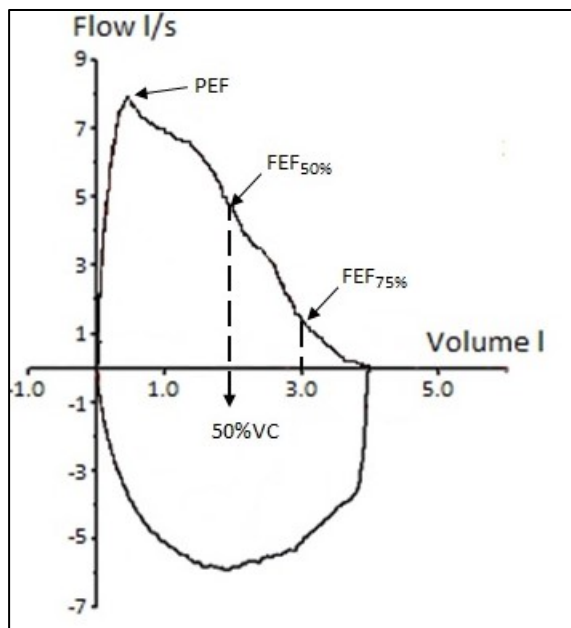
is echter een weinig gevoelig onderzoek omdat die bij de meeste astmapatiënten normaal is.

Een spirometrie is gemakkelijk te organiseren in de eerste lijn of via een longfunctielaboratorium. Er zijn relatief goedkope en betrouwbare toestellen op de markt. Het Riziv betaalt een spirometrisch onderzoek zonder reversibiliteitsbepaling terug op basis van nomenclatuurnummer 114133 en een spirometrisch onderzoek met reversibiliteitsmeting op basis van het nomenclatuurnummer 114155. Beide verstrekkingen worden slechts eenmaal per jaar terugbetaald, behalve bij aangetoond obstructief longlijden.

Een spirometrie uitvoeren (met of zonder reversibiliteitsmeting) vraagt extra tijd. De huisarts moet een specifieke, door de accrediteringsstuurgroep aanvaarde spirometrieopleiding hebben gevolgd.

Een correcte spirometrie wordt uitgevoerd op een apparaat met visualisatie van de flow-volumecurven (zie figuur 2).

Figuur 2: Flow-volumecurve.



PEF: peak expiratory flow; FEF: forced expiratory flow; PEF: peak expiratory flow; VC: vital capacity

Instructies om een correcte spirometrie uit te voeren:

- Leg de meetprocedure aan de patiënt uit en demonstreer eventueel hoe de test moet worden uitgevoerd.
- Laat de patiënt rechtop zitten.
- Bevestig de neusklem en vraag de patiënt het mondstuk in de mond nemen en de lippen strak rond het mondstuk te klemmen.

- Laat de patiënt snel en zo diep mogelijk inademen (met een pauze <1 seconde op het niveau van de totale longcapaciteit).
- Laat de patiënt met maximale kracht en zo lang mogelijk uitademen; let erop dat de romp recht wordt gehouden.
- Herhaal zo nodig de instructies en moedig de patiënt aan.
- Laat de patiënt minimaal drie (maximaal acht) correcte geforceerde expiraties uitvoeren.
- Controleer de herhaalbaarheid van de test en laat zo nodig meer manoeuvres uitvoeren.

Voor een correcte test: adequate start van de geforceerde expiratie, geen artefacten (bv. hoesten, glottisafsluiting, te vroeg afgebroken uitademing) en een correct einde van de expiratie (minimale duur 6 seconden of een aanvaardbaar plateau in de volume-tijdcurve).

Voor de reproduceerbaarheid van de test, bedraagt het verschil tussen de hoogste en de op één na hoogste waarde van FVC (en FEV₁) ≤150 ml.

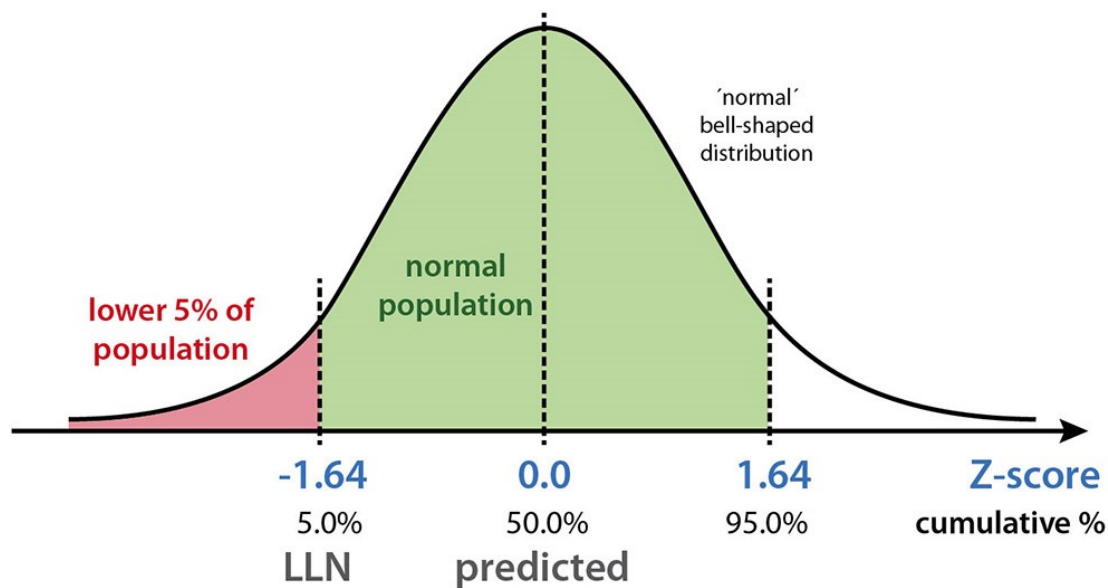
- *Diagnostische criteria van spirometrie: obstructie en reversibiliteit*

OBSTRUCTIE

Spirometrie meet de éénsecondewaarde (FEV₁) en de vitale capaciteit bij geforceerde uitademing (FVC). De verhouding tussen beide parameters geeft de 'forced expiratory rate' (FER = FEV₁/FVC) weer. Deze index laat toe om een onderscheid te maken tussen restrictief en obstructief longlijden. Waarden lager dan 70% van de voorspelde waarde (ondergrens van de normaalwaarde) zijn suggestief zijn voor obstructief longlijden. Met de toenemende leeftijd worden de waarden meestal licht obstructief, als uiting van de veroudering.

Tegenwoordig wordt steeds vaker een ander (statistisch correct en klinisch gevalideerd) afkappunt gehanteerd, namelijk een waarde kleiner dan het 5e percentiel van de referentiepopulatie (ook wel 'lower limit of normal' (LLN) of 'ondergrens van normaal' genoemd). Een LLN wordt beschreven onder de vorm van de Z-score (zie *figuur 4*). De Z-score geeft de afwijking van de voorspelde waarde aan in een aantal statistische standaarddeviaties. Een spirometriewaarde is te laag als de Z-score meer dan -1,64 standaarddeviaties afwijkt van de voorspelde waarde (de voorspelde waarde is het midden van de Gauss-curve). Dit komt overeen met een LLN onder de 5^e percentiel.

Figuur 4: Z-score en LLN (lower limit of normal).



De nieuwe normaalwaarden voor spirometrie worden de GLI(2012)-normaalwaarden genoemd. GLI staat voor 'Global Lung Initiative' ²⁵. Deze normaalwaarden zijn gebaseerd op een grote wereldwijde databank van spirometriegegevens, maar gelden alleen voor de FEV₁, FVC en de FEV₁/FVC-ratio (=FER). Het voordeel van deze normaalwaarden is dat ze voor kinderen en volwassenen gelden (3-95 jaar) ²⁶. Tegenwoordig zijn de nieuwe referentiewaarden in alle spirometers (of softwareprogramma's) geïntegreerd (zie figuur 5 voor een voorbeeld van een spirometrierapport).

Figuur 5: Voorbeeld van een automatisch geconfigureerd eindrapport.

²⁵ <https://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative.aspx>

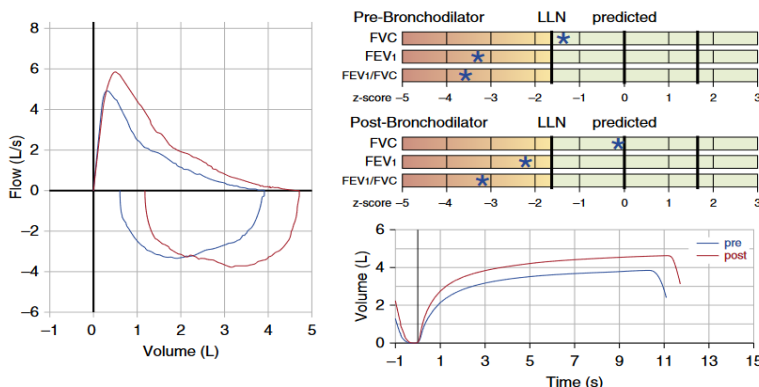
²⁶ Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, et al.; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43.

Sample Pulmonary Function Laboratory Anytown, Anywhere 555-345-6789 pftests@lunglab.com	Name:	XXXXXXXX, YYYYYYYY	Referred by:	Dr. G. Practitioner
	ID:	111 222 333	Date of test:	2017-Feb-20 14:30
	Sex:	Male	Reason:	Short of breath
	Birth date:	1965-Aug-04	SpO2 at rest:	99%
	Age:	51	Height:	69 in; 175 cm
	Ethnicity:	Caucasian	Weight:	202 lb; 91.8 kg
	Smoking:	Ex-smoker	BMI:	30.0 kg/m ²

SPIROMETRY

	Pre-Bronchodilator				Post-Bronchodilator				
	Best	LLN	z-score	%Pred	Best	z-score	%Pred	Change	%Chng
FVC (L)	3.90	3.70	-1.34	82%	4.70	-0.09	99%	600 mL	20%
FEV ₁ (L)	2.02	2.91	-3.78	54%	2.61	-2.21	70%	590 mL	29%
FEV ₁ /FVC	0.52	0.68	-3.54		0.55	-3.35			
FET (s)	10.3				11.2				

Reference values: GLI 2012 Test quality: Pre: FEV₁ - A, FVC - A; Post: FEV₁ - A, FVC - B



REVERSIBILITEIT

Bij aantonen van obstructief longlijden is het aangewezen om een reversibiliteitstest uit te voeren. Om de reversibiliteit van de obstructief beperkte longfunctie te kunnen bevestigen, bepaalt men FEV₁ voor en 10 tot 15 minuten na inhalatie van een kortwerkende bronchodilator (bij voorkeur 400 µg salbutamol²⁷). Men spreekt van een significant bronchusverwijdend effect (positieve reversibiliteitstest) indien FEV₁ met minstens 12 procent en terzelfder tijd met 200 ml is toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarde. Dit is echter geen absoluut noch exclusief criterium voor de diagnose van astma (zie ook *onderbouwing*). Ook bij patiënten met andere oorzaken van obstructief longlijden zoals COPD en bronchiëctasieën kan een reversibiliteitstest positief of significant zijn. Een stijging van de FEV₁ met meer dan 400 ml is wel zeer suggestief voor astma.

Door de aard van de aandoening (aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie) is het niet altijd mogelijk de diagnose van astma te objectiveren op basis van één spirogram. De afwezigheid van reversibiliteit sluit de diagnose van astma niet uit. Om variabiliteit te detecteren, vergelijkt men de resultaten van een asymptomatische periode met een symptomatische periode.

Spirometrische reversibiliteitsmetingen dragen argumenten aan om te differentiëren tussen astma en COPD. Dit geeft meteen de meerwaarde aan

²⁷ Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

van de spirometer ten opzichte van de piekstroommeter. Bij COPD normaliseert de spirometrie in principe niet, maar kan wel significant verbeteren na bronchodilatatie (zeker bij een exacerbatie). Bij astma normaliseert de spirometrie vaak volledig tussen de exacerbaties. Ook om een snelle achteruitgang van de longfunctie te detecteren, is de spirometer superieur aan de piekstroommeter.

De beste betrouwbaarheid voor astma bekomt men door de spirometrie zo dicht mogelijk bij het hoogtepunt van de klachten uit te voeren. Bij vermoeden van COPD is het net andersom: bij een COPD-exacerbatie vindt men vaak een gedeeltelijk reversibele obstructie waardoor onterecht de diagnose astma kan worden gesteld.

Bronchiale provocatietest (Bronchial hyperresponsiveness of BHR)

Indien de spirometrie geen variabele luchtwegvernauwing of bronchiale obstructie met reversibiliteit kan bevestigen en elementen uit de anamnese suggestief zijn voor astma, kunnen bronchiale provocatietests (BHR) uitsluitel geven.

Bronchiale provocatietests gebeuren bijna altijd door het inhaleren van opklimmende concentraties metacholine of histamine en zelden via een eucapnische hyperventilatie(provocatie)test. Na elke geïnhalede concentratie gebeurt een longfunctiemeting. Een negatieve BHR sluit astma uit (tenzij er interfererende medicatie werd gebruikt zoals bv. antihistaminica of β 2-mimetica). Deze tests gebeuren niet in de eerste lijn, wel in een diagnostisch centrum of bij de pneumoloog.

Eucapnische hyperventilatie(provocatie)test

Wanneer de huisarts twijfelt over de mogelijkheid van inspanningsastma, kan hij een spirometrie uitvoeren voor en na 6 minuten fietsen/lopen of een eucapnische hyperventilatie(provocatie)test aanvragen bij de pneumoloog.

Proeftherapie

Proeftherapie heeft een zeer beperkte diagnostische waarde. Men objectificeert bij voorkeur eerst of een variabele luchtwegvernauwing optreedt, voordat men inhalatiemedicatie opstart.

Uitzonderlijk kan men, in geval van diagnostische onzekerheid en in afwachting van diagnostische bronchiale provocatietests en bij zeer ernstige klachten, een proeftherapie met bronchodilatoren of corticosteroiden overwegen (200 μ g beclomethason of een analoog via inhalatie twee keer per dag gedurende zes tot acht weken). Resulteert dit in een gunstig klinisch effect en significante reversibiliteit (toename van FEV₁ met meer dan 400 ml ten opzichte van de uitgangswaarde), kan deze behandeling worden verdergezet. Een

proeftherapie met gunstig klinisch resultaat zonder objectivering van de reversibiliteit wordt door het Riziv niet aanvaard als diagnostisch criterium voor astma.

De geraadpleegde experts merken op dat ongeveer 80% van de patiënten in de eerste lijn geen reversibiliteit vertoont. Een proefbehandeling in de eerste lijn zonder bronchiale provocatietest in de tweede lijn, kan dan worden overwogen. Ook benadrukken ze dat een goede inschatting van het mogelijk onterecht gebruik van kortwerkende bètamimetica (o.a. bij sporters, disfunctioneel ademen, ...) van belang is.

Onderbouwing

De onderbouwing voor de diagnose van astma is gebaseerd op observationeel onderzoek (lage zekerheid van bewijs – GRADE C- zie verder). De voordelen van een stapsgewijze diagnostiek (op basis van kliniek, spirometrie en bij onvoldoende duidelijkheid verwijzing naar de tweede lijn) wegen op tegen de nadelen, omdat (in tegenstelling tot een proeftherapie) zowel over- als onderdiagnose in sterke mate worden vermeden en omdat de verdere behandeling gebaseerd is op een geobjectiveerde en correcte diagnostiek. Daarom formuleerden we deze diagnostische stappen als een sterke aanbeveling.

Longfunctieonderzoeken

Spirometrie is het voorkeursoronderzoek om obstructie en reversibiliteit aan te tonen in de eerste lijn.

▪ *Spirometrie*

Spirometrie is nog steeds het voorkeursoronderzoek om obstructie en reversibiliteit aan te tonen. De aanbeveling hierover van de oorspronkelijke richtlijn kon worden behouden en is gebaseerd op de toenmalige NHG-Standaard en de GINA-gids. Observationele studies stellen overigens vast dat de piekstroommeter minder sensitief en betrouwbaar is en dat reversibiliteitsmetingen via PEF niet goed overeenkomen met die van een spirometer ²⁸. De toenmalige GINA-gids en andere observationele studies over

²⁸ Uit de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica:

- Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. De waarde van de piekstroommeter voor het meten van reversibiliteit van luchtwegobstructie. *Huisarts Wet* 1994;37(1):10-3.
- Moscato G, Dellabianca A, Paggiaro P. Peak expiratory flow monitoring and airway response to specific bronchial provocation tests in asthmatics. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48(1):23-8.
- Thiadens HA, De Bock GH, Van Houwelingen JC, et al. Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV(1) in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax* 1999;54:1055-60.

de detectie van een snelle achteruitgang gaven reeds aan dat de spirometer superieur is ²⁹. De formulering van de aanbeveling werd licht aangepast.

De SIGN-richtlijn 2019 ¹⁸ geeft dezelfde boodschap en baseert zich op observationele studies die aantonen dat een obstructieve spirometrie en een positieve bronchodilatator test de diagnose van astma waarschijnlijker maken ³⁰. Een normale spirometrie sluit astma echter niet uit. Het is daarom belangrijk om, na het in kaart brengen van de symptomen en het uitvoeren van het klinisch onderzoek, de voorkans (pre-testprobabiliteit) op astma in te schatten. Is de voorkans op astma klein, dan is spirometrie niet het voorkeursonderzoek. Is de kans op astma daarentegen gemiddeld of groot, dan wordt spirometrie ingezet om reversibiliteit aan te tonen.

Ook de NHG-Standaard van 2015 stelt dat longfunctieonderzoek door spirometrie, in combinatie met anamnese en klinisch onderzoek, de diagnose kan ondersteunen, en steunt hiervoor op een validatieonderzoek van

-
- Giannini D, Paggiaro PL, Moscato G. Comparison between peak expiratory flow and forced expiratory volume in one second (FEV1) during bronchoconstriction induced by different stimuli. *J Asthma* 1997;34:105-11.
 - Sawyer G, Miles J, Lewis S. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998;28:1565-70.
 - Irvin CG, Martin RJ, Chinchilli VM. Quality control of peak flow meters for multicentre clinical trials. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):396-402.
 - Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. *Eur Respir J* 1998;12:842-7.
 - Maygar P. The significance of lung function tests in the differential diagnosis of bronchial asthma. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1998;45:95-100.
 - Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, et al. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;24:2S-8S.

²⁹ Uit de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica:

- Tirimanna PR, Den Otter JJ, van Schayck CP, van Herwaarden CL, et al. Evaluation of the suitability of weekly peak expiratory flow rate measurements in monitoring annual decline in lung function among patients with asthma and chronic bronchitis. *Br J Gen Pract* 1996;46(402):15-8.
- van Schayck CP, Dompeling E, Putters R, et al. Asthma and chronic bronchitis. Can family physicians predict rates of progression? *Can Fam Physician* 1995;41:1868-76.

³⁰ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Greiver M, Lang C, Hunchuck J, Rothschild K, et al. Improving the diagnosis of asthma in a primary care practice. *Can Fam Physician* 2012;58(7):773-4, e382-4.
- Melbye H, Drivenes E, Dalbak LG, Leinan T, et al. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or both? Diagnostic labeling and spirometry in primary care patients aged 40 years or more. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:597-603.
- Ringsberg KC, Bjarneman P, Larsson R, Wallstrom E, et al. Diagnosis of asthma in primary health care: a pilot study. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014:898-965.
- Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med* 2009;9:31.

spirometers in de huisartsenpraktijk ³¹. De gemiddelde afwijking van de FEV₁ ten opzichte van de gestandaardiseerde waarde uit een computergestuurde ijkspuit bedroeg 25 ml (95% BI 12 ml tot 39 ml) en van de FVC 27 ml (95% BI 10 ml tot 45 ml). Er was gemiddeld een lichte overschatting van de FEV₁ en FVC. Kalibratie van de apparatuur is belangrijk.

Op basis van voorgaande besluiten de auteurs om aan te bevelen dat spirometrie moet worden uitgevoerd bij vermoeden van astma, en niet noodzakelijk standaard bij het overwegen van astma. Het meetmoment ligt idealiter zo dicht mogelijk bij het hoogtepunt van de klachten. In de praktijk kan een spirometrie relatief snel worden ingepland.

▪ *Diagnostische criteria van spirometrie: obstructie en reversibiliteit*

De diagnostische criteria van de oorspronkelijke richtlijn zijn verouderd, maar worden nog gebruikt door de GINA-gids (wanneer spirometriesoftware geen LLN bepaalt) en de richtlijnen van GOLD. Ze werden aangepast aan de nieuwe criteria gebruikt in de SIGN-richtlijn uit 2019, die zich hiervoor baseert op de ERS-richtlijn ³². Ook de NHG-Standaard uit 2015 hanteert deze nieuwe diagnostische criteria die gebaseerd zijn op een grote, prospectieve cohortstudie van goede kwaliteit ³³.

OBSTRUCTIE

Op basis van observationele studies (bij volwassenen en kinderen) werd obstructie gemeten via spirometrie bepaald door de 70%-drempel ³⁴. De

³¹ Uit de NHG-Standaard 2015: Schermer TR, Verweij EH, Cretier R, Pellegrino A, et al. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration* 2012;83:344-52.

³² <https://www.ers-education.org/guidelines>

³³ Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269-79.

³⁴ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Fortuna AM, Feixas T, Gonzalez M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med* 2007;101(11):2416-21.
- Pino JM, Garcia-Rio F, Prados C, Alvarez-Sala R, et al. Value of the peak expiratory flow in bronchodynamic tests. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996;24(2):54-7.
- Popovic-Grle S, Mehulic M, Pavicic F, Babic I, Beg-Zec Z. Clinical validation of bronchial hyperresponsiveness, allergy tests and lung function in the diagnosis of asthma in persons with dyspnea. *Coll Antropol* 2002;26 Suppl:119-27.
- Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med* 2009;9:31.
- Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr* 2009;155(2):211-16.

gegevens over sensitiviteit en specificiteit, PPV en NPV (zie verder, tabel 5) zijn op deze studies gebaseerd.

Maar zowel de SIGN-richtlijn uit 2019 als de NHG-Standaard uit 2015 wijzigden de diagnostische criteria voor obstructie naar de 'lower limit of normal' (LLN) of Z-score en standaarddeviatie, in overeenstemming met de criteria van de GLI (Global Lung Function Initiative) van de ERS-richtlijn ³². Een normale FEV₁/FVC wijzigt immers met de leeftijd. De drempel van 70% zorgt voor een onderschatting van de obstructie, zeker bij jonge kinderen, bij wie de obstructie tot 90% kan bedragen. Door veroudering van de longen neemt de waarde af met de leeftijd (obstructie treedt dan spontaan op met waarden <70%) en geeft de 70%-drempel aanleiding tot overdiagnose bij patiënten ouder dan 40 jaar.

Daarom beslisten de auteurs om de 'lower limits of normal' (LLN) te gebruiken die in de software van spirometers is ingebouwd. De normaalwaarden kan men terugvinden via het 'Global Lung Function Initiative' van de European Respiratory Society ³².

Een probleem met de nieuwe diagnostische criteria is dat ze niet wereldwijd worden toegepast. Ze worden voornamelijk gebruikt in West-Europa.

Nagenoeg alle fabrikanten van spirometers hebben de GLI2012 voorspelde waarden van 2017 in hun apparatuur geïmplementeerd ³⁵. Gebruikers zouden dus moeten beschikken over automatische updates.

Voorheen baseerde men de indeling op de ernstgraad van de obstructie, waarbij:

- FER van ≥ 70 : milde obstructie,
- FER van 60-69: matige obstructie,
- FER van 50-59: matig ernstige obstructie,
- FER van 35-49: ernstige obstructie,

-
- Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):473-8.

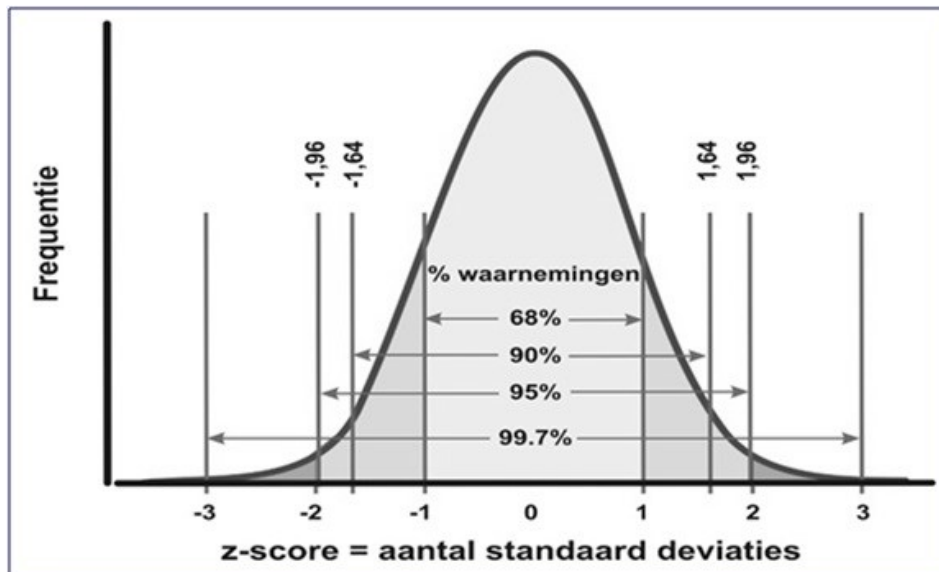
³⁵ Uit Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2018 (<https://ginasthma.org/gina-reports/>):

- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(5):602-15.
- Joseph-Bowen J, de Klerk NH, Firth MJ, Kendall GE, et al. Lung function, bronchial responsiveness, and asthma in a community cohort of 6-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(7):850-4.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.

- FER van 35: zeer ernstige obstructie.

De GLI-groep 2012 adviseert bij patiënten met klachten passend bij astma of COPD om een Z-score van $<-1,64$ te gebruiken om normaal van afwijkend te onderscheiden. Een Z-score van $-1,64$ definieert de onderste 5% (5^e percentiel of LLN5%) van een normaal verdeelde parameter zoals de FEV₁ of FEV₁/FVC-ratio in een bepaalde populatie (figuur 6).

Figuur 6: De Z-score.



Bij licht verlaagde postbronchodilatatoire waarden van de FEV₁/FVC-ratio wordt het spirometrisch onderzoek het best herhaald. Als 'licht verlaagd' kan een Z-score tussen $-1,96$ en $-1,64$ worden aangehouden, wat overeenkomt met een waarde tussen de 2,5^e en 5^e percentiel.

De diagnostische criteria in de GINA-gids van 2019 zijn gebaseerd op observationele studies³⁶, die de referentiewaarden berekenden voor gezonde individuen (van 3 tot 95 jaar) van verschillende etnische en geografische bevolkingsgroepen. De FEV₁ en FVC verschilden voor verschillende etnische groepen, terwijl de verhouding FEV₁/FVC virtueel dezelfde bleef. Voor andere etnische groepen werd, bij gebrek aan beter wetenschappelijk bewijs, een berekening gemaakt op basis van een mix van voorgaande indeling. De ondergrens houdt rekening met het geslacht, de leeftijd, de lengte en de etniciteit.

Uit deze studie bleek dus dat de normale waarden voor volwassenen meestal hoger zijn dan 75-80% voor FEV₁/FVC. GINA besluit dat een waarde onder 75% suggestief is voor obstructie.

³⁶ Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43.

Een prospectieve cohortstudie ³³ (n=701) toonde dat bij 33% (95% BI 29,4%-36,8%) van toevallig geselecteerde volwassenen uit een stedelijk of voorstedelijk gebied in Canada die in de voorbije 5 jaar de diagnose van astma kregen (die geen medicatie gebruikten of bij wie de astmamedicatie kon worden afgebouwd), de diagnose op basis van strikte diagnostische criteria niet kon worden bevestigd. Ook na een follow-up van 12 maanden had 29,5% (95% BI 25,9%-33,1%) geen tekenen van astma.

REVERSIBILITEIT

De criteria voor reversibiliteit uit de oorspronkelijke richtlijn werden aangepast aan de SIGN-richtlijn van 2019 ¹⁸, op basis van observationele studies (soms van minder goede kwaliteit) vermeld in de evidentietabellen van de NICE-richtlijn van 2015 ³⁷.

Bij volwassenen is er reversibiliteit wanneer een verbetering optreedt van FEV₁ van 12 procent of meer na het toedienen van β_2 -agonisten, in combinatie met een volumetoename van 200 ml of meer. Een toename van FEV₁ van meer dan 15 procent en meer dan 400 ml ten opzichte van de uitgangswaarde is sterk suggestief voor astma. Zo zal één op de drie personen met een positieve reversibiliteitstest geen astma hebben (de cohorten bevatten ook patiënten met COPD) en heeft op zijn minst één op de drie personen met een negatieve bronchodilatatie-test toch astma (tabel 6).

Ook de GINA-gids van 2019 ¹⁸ bevestigt dit op basis van observationeel onderzoek ³⁸, net zoals de NHG-Standaard van 2015, die daarvoor verwijst naar dezelfde observationele onderzoeken.

³⁷ Uit de NICE-richtlijn van 2015:

- Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HA, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax* 1992;47(6):429-36.
- Chhabra SK. Acute bronchodilator response has limited value in differentiating bronchial asthma from COPD. *J Asthma* 2005;42(5):367-72.
- Kim TB, Oh YM, Chang YS, Cho YS, et al. The reality of an intermediate type between asthma and COPD in practice. *Respir Care* 2012;57(8):1248-53.
- Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Montiel GC. Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. *Respir Med* 1999;93(9):630-6.

³⁸ Uit de GINA-gids 2019:

- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.

Het onderzoek van Tan et al.³⁹ vond in een subpopulatie van 3 922 gezonde niet-rokende volwassenen (≥40 jaar) na bronchusverwijding een bovengrens (95e percentiel) van de toename van de FEV₁ van 12,0% (95% BI 11,2% tot 12,8%) ten opzichte van de uitgangswaarde. In deze subpopulatie was er een toename van de FEV₁ van 10,0% (95% BI 9,5% tot 10,5%) van de voorspelde waarde.

Provocatietests

Provocatietests worden bij voorkeur uitgevoerd wanneer er op klinische gronden een vermoeden is van astma, maar er nog geen objectivering gebeurde via spirometrie in de eerste lijn. Deze tests gebeuren in de tweede lijn en sluiten astma nagenoeg uit.

De oorspronkelijke richtlijn baseerde zich op observationele studies⁴⁰. Een negatieve provocatietest sluit astma vrijwel uit, maar een positieve provocatietest wijst niet noodzakelijk op astma. Een meerwaarde van dit onderzoek is ook de betere evaluatie van de ernst van astma (o.m. bij zeer snel dalen van de FEV₁ bij toenemende dosissen van het bronchoconstrictieagens). De afwezigheid van obstructie en reversibiliteit (ten tijde van de klachten) en een normale histamine- of metacholineprovocatietest maken de diagnose van astma onwaarschijnlijk. Een positieve provocatietest kan alleen worden geïnterpreteerd als in de anamnese astmatische klachten naar voren komen.

De SIGN-richtlijn van 2019 baseert zich voor het gebruik van provocatietests op een richtlijn⁴¹, observationele studies⁴² en de evidentietabellen van

³⁹ Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.

⁴⁰ Uit de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica:

- Schermer T, Chavannes N. Spirometrie. *Bijblijven* 1999;15(9):33-41.
- Crapo R. Pulmonary function testing. *N Engl J Med* 1994;331:25-30.
- Nihlen U, Montnemy P, Lindholm LH, Lofdahl CG. Detection of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in primary health care: role of spirometry and respiratory symptoms. *Scand J Prim Health Care* 1999;17(4):232-7.

⁴¹ Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29.

⁴² Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):588-93.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7(3):235-43.
- 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(1 Pt 1):23-30.

observationele studies van de NICE-richtlijn uit 2017 ⁴³. Minstens twee derde van de volwassenen met een positieve metacholineprovocatietest hebben astma. Minder dan 10% was vals-positief.

Eucapnische hyperventilatie(provocatie)tests worden vooral bij kinderen, eventueel bij jonge volwassenen, uitgevoerd. De allergeenprovocatietest wordt zelden gebruikt gezien het risico op hevige reacties. Dit derdelijnsonderzoek kan een waarde hebben bij het aantonen van nieuwe allergenen of bij de evaluatie van beroepsastma. De oorspronkelijke richtlijn vermeldde hiervoor geen onderbouwende studies. De SIGN-richtlijn van 2019 baseert zich op observationele studies ⁴⁴ en op de evidentietabellen van observationele studies van de NICE-richtlijn uit 2017 ⁴⁵.

-
- Brand PL, Postma DS, Kerstjens HA, Koeter GH. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):916-21.
 - Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39(12):912-8.

⁴³ Uit de NICE-richtlijn 2017:

- Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009;10:4.
- Hedman J, Poussa T, Nieminen MM. A rapid dosimetric methacholine challenge in asthma diagnostics: a clinical study of 230 patients with dyspnoea, wheezing or a cough of unknown cause. *Respir Med* 1998;92(1):32-9.
- Koskela HO, Hyvarinen L, Brannan JD, Chan HK, et al. Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma. *Chest* 2003;124(6):2171-7.
- Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma* 2009;46(7):692-8.
- Nieminen MM. Unimodal distribution of bronchial hyperresponsiveness to methacholine in asthmatic patients. *Chest* 1992; 02(5):1537-43.
- Popovic-Grle S, Mehulic M, Pavicic F, Babic I, et al. Clinical validation of bronchial hyperresponsiveness, allergy tests and lung function in the diagnosis of asthma in persons with dyspnea. *Coll Antropol* 2002;26 Suppl:119-27.

⁴⁴ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21(6):1050-68.
- Anderton RC, Cuff MT, Frith PA, Cockcroft DW, al. Bronchial responsiveness to inhaled histamine and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63(5):315-20.

⁴⁵ Uit de NICE-richtlijn 2017:

- Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(3):207-14.
- Eggleston PA. A comparison of the asthmatic response to methacholine and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63(2):104-10.
- Kersten ETG, Driessen JMM, van der Berg JD, Thio BJ. Mannitol and exercise challenge tests in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(7):655-61.

Piekstroommeting (PEF)

Er zijn twijfels over het nut en het gebruik van piekstroommeting (PEF) in de eerste lijn. Ook is de kennis van dit instrument in de eerste lijn niet steeds bekend. Het objectiveren van een verhoogde variabiliteit van de PEF gemeten over meerdere weken is voldoende specifiek voor de diagnose van astma.

De meeste richtlijnen beschouwen de piekstroommeter niet meer als een geschikt diagnostisch instrument voor astma. Piekstroommetingen zijn, ten opzichte van spirometrie, relatief onbetrouwbaar zowel voor de meting van de reversibiliteit als van de variabiliteit. De onderbouwing hiervoor is echter afkomstig van observationeel onderzoek van minder goede kwaliteit. De GINA-gids van 2019 geeft nochtans op basis van observationele studies aan dat spirometrie betrouwbaarder is dan piekstroommeting, en dat men steeds dezelfde piekstroommeter zou moeten gebruiken, aangezien de metingen soms tot 20% kunnen verschillen naargelang van de gebruikte meter ⁴⁶.

Tabel 5 geeft een overzicht van de testeigenschappen van diagnostische tests bij volwassenen. Voor de meeste tests moeten deze gegevens voorzichtig worden geïnterpreteerd, aangezien ze gebaseerd zijn op kleine studies of op een enkele studie (zonder bereik), waarvan de inclusiecriteria niet altijd even duidelijk zijn geformuleerd. Hierdoor is er een groot risico op bias en kunnen de studies niet steeds worden vergeleken.

Een systematische review met meta-analyse van goede kwaliteit onderzocht de accuraatheid van objectieve tests om de diagnose van astma bij volwassenen te stellen ⁴⁷. De globale sensitiviteit voor reversibiliteit bedroeg 0,39 (95% BI 0,18-0,66) en de specificiteit 0,95 (95% BI 0,86-1,00); voor bronchiale hyperreactiviteit (BHR) bedroeg de sensitiviteit 0,86 (95% BI 0,61-1,00) en de

-
- Klepac-Pulanic T, Macan J, Plavec D, Kanceljak-Macan B. Exercise and allergic diseases. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004;55(2-3):197-204.
 - Lin CC, Wu JL, Huang WC, Lin CY. A bronchial response comparison of exercise and methacholine in asthmatic subjects. *J Asthma* 1991;28(1):31-40.

⁴⁶ Uit de GINA-gids 2019:

- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Levy ML, et al., General Practice Airways Group. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J* 2009;18:130-47.
- Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.

⁴⁷ Sano H, Tomita K, Sano A, Saeki S, et al. Accuracy of objective tests for diagnosing adult asthma in symptomatic patients: a systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis. *Allergol Int* 2019;68(2):191-8. doi: 10.1016/j.alit.2018.08.013.

specificiteit 0,95 (95% BI 0,77-1,00). Hoewel wereldwijd wordt aanbevolen om longfunctieonderzoeken te doen, suggereren deze bevindingen dat slechts 39% van de patiënten met astma luchtwegreversibiliteit zal vertonen en in slechts 86% van de gevallen een luchtweghyperreactiviteit kan worden aangetoond. Bij 5% van de patiënten zonder astma zou een van beide tests (vals-)positief zijn. Een recentere versie van deze systematische review met meta-analyse van goede kwaliteit gaf voor reversibiliteit, BHR dezelfde scores en betrouwbaarheidsintervallen ⁴⁷. Er werd een hogere LR+ gevonden bij reversibiliteit en BHR. Er werd een LR- gevonden bij BHR alleen.

Tabel 5: Samenvatting van de sensitiviteit, de specificiteit, de NPV en de PPV voor diagnostische tests voor het aantonen van luchtwegobstructie bij volwassenen (gebaseerd op SIGN 2019 ¹⁸).

Aantonen van luchtwegobstructie					
Test	Criteria +	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
Spirometrie	FEV ₁ /FVC <70%	23-47%	31-100%	45-100%	18-73%
Aantonen variabiliteit in luchtwegobstructie					
Test	Criteria +	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
Bronchodilatator reversibiliteit	verbetering van FEV ₁ ≥12% en ≥200 ml	17-69%	55-81%	53-82%	22-68%
	metacholine PC ₂₀ ≤8 mg/ml	51-100%	39-100%	60-100%	46-100%
	mannitol vermindering van FEV ₁ ≥15% bij cumulatieve dosis ≤635 mg	56%	75%	80%	49%
	inspanning	26-80%	100%	100% (correctie 99%; kleine groep)	0%
Piekstroommeting					
	2-4 weken monitoring, gemiddelde variabiliteitsberekening PEF >20%	46%	80%	97%	10%
	2-4 weken monitoring, gemiddelde variabiliteitsberekening PEF ≥15%	3-5%	98-99%	60-67%	60%
	PEF diurnale variatie >15% op >3 dagen/week	20%	7%	82%	64%

Objectivering van de diagnose voor start van de behandeling

Proeftherapie wordt doorgaans niet aangeraden. In bepaalde gevallen kan proeftherapie zonder bronchiale provocatietest in de tweede lijn wel worden overwogen, zeker wanneer de klachten zeer ernstig zijn. De diagnose wordt bij voorkeur geobjectiveerd.

In de richtlijnen en de wetenschappelijke literatuur werd geen onderbouwing gevonden voor proeftherapie. Ook de Belgische experts ontraden proeftherapie, net als in Nederland. Nochtans stelt het stappenplan van de NHG-Standaard van 2015 ¹⁶ dat op basis van klinische parameters (m.n. hoge verdenking van astma), de resultaten van allergietests en een normale spirometrie, een proefbehandeling wel kan worden overwogen. Wanneer de klachten opnieuw optreden, wordt in Nederland de spirometrie herhaald.

De diagnose wordt dus bij voorkeur eerst geobjectiveerd voordat de medicamenteuze behandeling ('controllertherapie') wordt opgestart aangezien medicatie een invloed heeft op de klachten en mogelijk ook een positieve invloed op de gemeten longfunctie tijdens spirometrie.

De SIGN-richtlijn uit 2019 ⁹, de NHG-Standaard uit 2015 ¹⁶ en de GINA-gids uit 2019 ¹⁸ adviseren om geen ICS op te starten voordat de diagnose van astma met voldoende zekerheid is gesteld. Uit observationeel onderzoek blijkt dat de diagnose van astma bij veel patiënten (25-35%) in de eerste lijn niet objectief werd bevestigd ⁴⁸. De richtlijnen baseren zich hiervoor op consensus en expertopinie. Ook de Belgische experts scharen zich achter dit advies; de Nederlandse collega's waarschuwen echter voor defensieve geneeskunde. Wanneer er ernstige klachten zijn, kan in bepaalde omstandigheden proeftherapie overwogen worden.

Klinische vraag 4: Welke andere aanvullende onderzoeken zijn nodig?

Aanbevelingen

⁴⁸ Uit de GINA-gids 2019:

- Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269-79.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
- Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, van Schayck CP. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam Pract* 2008;25:86-91.
- Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Fam Pract* 1999;16:112-6.
- Montnemery P, Hansson L, Lanke J, Lindholm LH, Nyberg P, Lofdahl CG, Adelroth E. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. *Fam Pract* 2002;19:365-8.

- Bij vermoeden van therapieresistentie of allergeengebonden klachten, wordt een allergologisch onderzoek verricht (GRADE 2C).
- Overweeg een Rx thorax alleen op basis van klinische indicatie bij (atypische) klachten en symptomen (GPP).

Toelichting

Allergologisch onderzoek

Een allergologisch onderzoek draagt niets bij tot de feitelijke diagnosestelling van astma bij volwassenen. Allergie kan, maar hoeft niet te leiden tot of gepaard te gaan met astma. Omdat allergie wel een uitlokkende factor kan zijn van de symptomen van astma (zie *risicofactoren, bijlage 1, blz. 94*), is allergologisch onderzoek aangewezen in de verdere oppuntstelling. Dit kan onder de vorm van huidpriktests of een bloedonderzoek (specifieke IgE-antistoffen) op inhalatieallergenen, waarbij ook totaal IgE kan worden bepaald; zeer lage of hoge waarden van het totaal IgE zijn immers nuttig om de resultaten van de specifieke IgE-antistoffen te interpreteren. Beide onderzoeken zijn even betrouwbaar, maar in de eerste lijn wordt vaak om praktische redenen de voorkeur gegeven aan bloedonderzoek op inhalatieallergenen. Een positieve huidpriktest of positief specifiek IgE betekent nog niet dat de allergie de astmasymptomen veroorzaakt.

Rx Thorax

Het radiologisch onderzoek van de thorax is geen routineonderzoek bij astma, maar kan wel een belangrijke rol spelen in het uitsluiten van andere door radiografie aantoonbare/waarneembare aandoeningen (indien hiervoor een vermoeden is) in geval van therapieresistentie, discrepantie tussen de klachten en de spirometrische afwijkingen of bij een roker boven de 40 jaar.

Onderbouwing

Allergologisch onderzoek

Astma bij volwassenen is vaak niet allergisch. Voor de diagnosestelling van astma hebben allergietests geen plaats. De oorspronkelijke richtlijn baseerde zich hiervoor op de toenmalige NHG-Standaard en de GINA-gids, aangevuld met observationele studies en expertopinie ⁴⁹. De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ baseert

⁴⁹ Uit de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica:

- Geijer RM, Van Hensbergen W, Bottema BJ, et al. NHG-Standaard COPD en astma bij volwassenen: diagnostiek. *Huisarts Wet* 1997;40:416-29.
- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. HLB/WHO workshop report 1995; NIH Publication No 02-3659. Revised 2002 [Het rapport 2002 is beschikbaar op www.ginasthma.com].

zich op observationele studies⁵⁰ en de evidentietabellen van de NICE-richtlijn uit 2017 en stelt dat allergologisch onderzoek eventueel op indicatie kan worden aangevraagd (zie verder, tabel 6). Het eventueel uitvoeren van een allergologisch onderzoek is enkel gebaseerd op observationeel onderzoek (lage zekerheid van bewijs – niveau C). Wegens de beperkte voordelen van het voorgestelde onderzoek en de extra kosten, formuleerden we dit als een zwakke aanbeveling.

Een positieve allergietest is een slechte voorspeller voor allergeengebonden astmasymptomen. Desondanks gaat de voorkeur naar de duurdere specifieke IgE-bepaling omdat ze gemakkelijk uitvoerbaar is in de eerste lijn. Hoe hoger de allergeenspecifieke IgE, hoe specifiekere de diagnose van een bepaalde allergie kan worden gesteld en hoe groter de kans is dat de gevonden sensibilisatie relevant is als uitlokkende factor van astma. Daarom wordt voorgesteld om allergietests uit te voeren bij vermoeden van allergiegebonden klachten. Dat vermoeden zal voor pollen reeds duidelijk worden op basis van de anamnese, maar niet voor huisstofmijt, schimmels en huisdieren. Hiervoor zijn allergietests nodig.

Bij huidtests moet men bedacht zijn op hevige, allergische reacties tot zelfs, hoewel zeldzaam, anafylactische shock. Huidtests mogen dus zeker niet worden toegepast wanneer een hevige, allergische reactie wordt verwacht. Geneesmiddelen en de deskundigheid om een anafylactische shock onmiddellijk te behandelen, moeten steeds voorhanden zijn.

-
- Schönberger HJAM. Allergiediagnostiek bij astma. *Bijblijven* 1999;15(9):53-70.
 - Cloosterman SG, Hofland ID, Lukassen HG, Wieringa MH, et al. House dust mite avoidance measures improve peak flow and symptoms in patients with allergy but without asthma: a possible delay in the manifestation of clinical asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:313-9.
 - Wood RA. Indoor allergens : thrill of victory or agony of defeat? *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(3):290-2.

⁵⁰ Uit de SIGN-richtlijn van 2019:

- Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, et al. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;39(6):558-62.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
- Eysink PE, ter Riet G, Aalberse RC, van Aalderen WM, et al. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. *Br J Gen Pract* 2005;55(511):125-31.
- Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, et al. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):744-9.
- Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. London: NICE; 2017. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/ng80>: [Accessed 17 July 2019].
- Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59(7):563-8.

Atopische patiënten met matig tot ernstig eczeem op de plaats waar de huidtests worden gezet, komen niet in aanmerking.

De sensitiviteit en specificiteit van de huidtests verschillen sterk naargelang het gebruikte allergeen. De goede uitvoering van huidtests vereist een zekere expertise en vaardigheid die in de eerste lijn niet altijd aanwezig zijn. Praktisch gezien zijn huidtests in de eerste lijn minder zinvol, onder andere wegens de beperkte houdbaarheid van de testvloeistoffen en omdat ze niet vaak genoeg gebeuren.

De NHG-Standaard uit 2015 ¹⁶ geeft overigens aan dat de serumtest minder belastend is voor de patiënt en de voorkeur heeft boven huidtests. Deze stelling is gebaseerd op observationeel onderzoek dat de sensitiviteit en specificiteit van twee inhalatieallergeenscreeningstests vergelijkt: respectievelijk 89 en 91% en 93 en 89% ⁵¹.

De GINA-gids van 2019 baseert zich op een review van observationeel onderzoek ⁵².

Tabel 6 vat de eigenschappen van de tests samen voor de detectie van allergieën bij volwassenen. Deze samenvatting is gebaseerd op de SIGN-

⁵¹ Uit de NHG-Standaard van 2015:

- Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, 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.

⁵² Uit de GINA-gids 2019:

- Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-36.

richtlijn van 2019 ⁹, de evidentietabellen van observationele studies in de NICE-richtlijn uit 2017 voor IgE ⁵³, bloedeosinofilie ⁵⁴, huidtests ⁵⁵ en FeNo ⁵⁶.

⁵³ Uit de NICE-richtlijn 2017:

- Abraham CM, Ownby DR, Peterson EL, Wegienka G, et al. The relationship between seroatopy and symptoms of either allergic rhinitis or asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(5):1099-104.
- Linneberg A, Husemoen LLN, Nielsen NH, Madsen F, et al. Screening for allergic respiratory disease in the general population with the ADVIA Centaur Allergy Screen Assay. *Allergy* 2006;61(3):344-8.
- Plaschke P, Janson C, Norrman E, Björnsson E, et al. Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in swedish adults: pets, and not mites, are the most important allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):58-65
- Soriano JB, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, et al. Risk of asthma in the general Spanish population attributable to specific immunoresponse. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):728-34.
- Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998;53(6):608-13.

⁵⁴ Uit de NICE-richtlijn 2017:

- Ryttilä P, Metso T, Heikkinen K, Saarelainen P, et al. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J* 2000;16(5):824-30.
- Silvestri M, Oddera S, Rossi GA, Crimi P. Sensitization to airborne allergens in children with respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76(3):239-44.
- Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D, Fregonese L, et al. Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma. *Thorax* 2001;56(11):857-62.
- Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Defilippi AC, et al. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals. *Pediatr Pulmonol* 2003;35(5):358-63.
- Tomasiak-Lozowska MM, Zietkowski Z, Przeslaw K, Tomasiak M, et al. Inflammatory markers and acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(2):121-9.
- Tuchinda M, Habananada S, Vareenil J, Srimaruta N, et al. Asthma in Thai children: a study of 2000 cases. *Ann Allergy* 1987;59(3):207-11.
- Vila-Indurain B, Munoz-Lopez F, Martin-Mateos M. Evaluation of blood eosinophilia and the eosinophil cationic protein (ECP) in the serum of asthmatic children with varying degree of severity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999;27(6):304-8.
- Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiepkowski R, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naïve asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(4):239-46.

⁵⁵ Uit de NICE-richtlijn 2017:

- Drkulec V, Nogalo B, Perica M, Plavec D, et al. Sensitization profile in differential diagnosis: allergic asthma vs. chronic (nonspecific) cough syndrome. *Med Sci Monit* 2013;19:409-15.
- Soriano JB, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, et al. Risk of asthma in the general Spanish population attributable to specific immunoresponse. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):728-34.
- Popovic-Grle S, Mehulic M, Pavicic F, Babic I, et al. Clinical validation of bronchial hyperresponsiveness, allergy tests and lung function in the diagnosis of asthma in persons with dyspnea. *Coll Antropol* 2002;26 Suppl:119-27.
- Gaig P, Enrique E, Garcia-Ortega P, Olona M, et al. Asthma, mite sensitization, and sleeping in bunks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(6):531-3.

Tabel 6: Eigenschappen van de tests voor de detectie van allergie bij volwassenen.

Test	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
IgE	54-93%	67-73%	5-14%	95-99%
	57%	78%	5%	99%
Bloedeosinofilie	15-36%	39-100%	39-100%	27-65%

- May KL. Allergy to *Artemisia vulgaris* in the region of Warsaw. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18(1):57-60.
- Miraglia Del Giudice M, Pedulla M, Piacentini GL, Capristo C, et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. *Allergy* 2002;57(2):169-72.

⁵⁶ Uit de NICE-richtlijn 2017:

- Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, et al. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):638-44.
- Cardinale F, De Benedictis FM, Muggeo V, Giordano P, et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(3):236-42.
- Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1810-13.
- Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. High exhaled nitric oxide levels may predict bronchial reversibility in allergic children with asthma or rhinitis. *J Asthma* 2013; 50(1):33-8.
- Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, Braunstahl GJ. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(2):119-26.
- Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(12):1597-601.
- Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(6):480-6.
- Heffler E, Guida G, Marsico P, Bergia R, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med* 2006;100(11):1981-7.
- Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma* 2009;46(7):692-8.
- Louhelainen N, Ryttilä P, Obase Y, Makela M, et al. The value of sputum 8- isoprostane in detecting oxidative stress in mild asthma. *J Asthma* 2008;45(2):149-54.
- Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 2008;102(10):1452-9.
- Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, Iwanaga T, et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma. *Allergol Int* 2013;62(2):251-7.
- Shome GP, Starnes III JD, Shearer M, Kennedy R, et al. Exhaled nitric oxide in asthma: Variability, relation to asthma severity, and peripheral blood lymphocyte cytokine expression. *J Asthma* 2006;43(2):95-9.
- Voutilainen M, Malmberg LP, Vasankari T, Hahtela T. Exhaled nitric oxide indicates poorly athlete's asthma. *Clin Respir J* 2013;7(4):347-53.
- Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiepkowski R, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naïve asthma patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16(4):239-46.

Huidtest	61-62%	63-69%	14-81%	39-96%
FeNO	43-88%	60-92%	54-95%	65-93%

Het aantonen van eosinofiele luchtweginflammatie wordt niet aangeraden in de eerste lijn. Er is nood aan verder onderzoek van goede kwaliteit dat aantoonst dat dit onderzoek een plaats heeft in de diagnostiek van astma. Wel is het zo dat het vaststellen van bloedeosinofilie het vermoeden van astma dikwijls bevestigt.

Eosinofiele luchtweginflammatie kan op niet-invasieve wijze worden geëvalueerd door gebruik te maken van FeNO (i.e. de fractionele excretie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht) of het aantal eosinofielen in geïnduceerd sputum (dit gebeurt bij voorkeur in een gespecialiseerd lab). Het sputumstaal moet onmiddellijk op ijs worden geplaatst en de analyse moet plaatsvinden binnen de twee uur.

De GINA-richtlijn van 2019 ⁹ is momenteel ook nog terughoudend over de rol van FeNo in de diagnose van astma en baseert zich op observationeel onderzoek ⁵⁷.

Op basis van observationele studies en reviews ⁵⁸ van minder goede kwaliteit (confounders), op de evidentietabellen van de NICE-richtlijn uit 2017 en op

⁵⁷ Uit de GINA-gids 2019:

- Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:290-300.
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology* 2015;15:57-65.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
- Haccuria A, Michils A, Michiels S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:554-9.

⁵⁸ Uit de SIGN-richtlijn van 2019:

- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(5):602-15.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations or standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8):912-30.
- Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Exhaled biomarkers* 2010;49:1-31.

observationeel onderzoek met eosinofielen in sputum ⁵⁹ suggereert de SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ dat FeNO als instrument zou kunnen worden gebruikt om patiënten met een T-helper-2-gemedieerde luchtweginflammatie te identificeren bij wie een behandeling met ICS een gunstig effect heeft. FeNO is een gevalideerd onderzoek met een goede specificiteit bij astmapatiënten met duidelijke klachten, die geen inhalatiecorticosteroiden gebruiken en niet roken.

Rx Thorax

De oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica gaf op basis van de toenmalige GINA-gids aan dat een Rx thorax geen routineonderzoek is in de diagnostiek van astma. De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ stelt dat een Rx alleen nodig is op indicatie en niet routinematig mag gebeuren.

Monitoring

Klinische vraag 5: Hoe evalueert men in welke mate het astma onder controle is?

Aanbevelingen

- Geef de astmapatiënt een actieve rol in de opvolging van zijn klachten en het bijsturen van de onderhoudsbehandeling (zelfmanagement) (GRADE 1A).
- Gebruik een gestandaardiseerde vragenlijst (bv. de 'astmacontroletest' (ACT) of de 'asthma control questionnaire' (ACQ) om na te gaan of de astma onder controle is (GRADE 1C).
- Denk eraan dat de mate van controle de beste voorspeller is van een acute astma-aanval (GRADE 1C).
- De monitoring van astma in de eerste lijn gebeurt bij voorkeur minstens jaarlijks op basis van de klinische symptomen. Patiënten met een slechte longfunctie en een voorgeschiedenis van astma-aanvallen in het afgelopen jaar worden nauwer opgevolgd (GRADE 2C).
- Beoordeel de volgende factoren bij volwassenen met astma: (GPP)

-
- Bjerner L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 2014;108(6):830-41.

⁵⁹ Uit de SIGN-richtlijn van 2019:

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8):912-30.
- Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997;52(6):498-501.

- mate van astmasymptoomcontrole,
- astma-aanvallen,
- gebruik van orale corticosteroïden,
- werk- en/of schoolverlet,
- inhalatietechniek,
- therapietrouw,
- gebruik van bronchodilatoren,
- bijwerkingen van medicatie,
- aanwezigheid van comorbiditeit,
- longfunctiemeting d.m.v. spirometrie of longfunctievariabiliteitsmeting door middel van PEF,
- gebruik van een persoonlijk actieplan.

Toelichting

Astmacontrole

Een succesvolle astmacontrole vergt een optimale medewerking van de patiënt. Hoewel in de etiopathogenese van astma de (chronische) inflammatie centraal staat, ervaart de astmapatiënt zijn ziekte vaak als een periodisch gebeuren. Het is dus cruciaal om de patiënten informatie te geven over de ziekte en te betrekken bij het (zelf)management.

Het is ook uitermate belangrijk om de inhalatietechniek te controleren en te demonstreren. Op de website van de Belgische Vereniging van Pneumologen (www.bvp-sbp.org) of via de website van GINA (www.ginasthma.org) vindt men video's terug over een goede inhalatietechniek.

Infobrochures over astma (in het Nederlands en het Frans) zijn terug te vinden op de website van het Riziv (www.riziv.fgov.be):

- Brochure 'Astma en wat nu?' (https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/folder_astma.pdf)
- Brochure 'Astma bij volwassenen – wat moet je weten?' (https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/brochure_astma.pdf).

Voorbeelden van medicatieschema's kunnen aangevraagd worden bij de patiëntenorganisatie Astma en Allergiekoepel (www.astma-en-allergiekoepel.be).

Zelfmanagement

Zelfmanagement van astma kan worden gedefinieerd als de actieve participatie van de astmapatiënt in de behandeling van zijn aandoening. Actief participeren betekent dat de patiënt een verslechtering van de symptomen tijdig herkent en hierop adequaat reageert, i.e. therapeutische aanpassingen doorvoert en/of professionele medische hulp inroept.

Een correct geïnformeerde patiënt ziet het belang van een onderhoudsbehandeling in en heeft op basis van een persoonlijk actieplan een betere therapietrouw en astmacontrole.

Beoordeling en monitoring van de astmacontrole

De beoordeling en de monitoring van de astmacontrole zijn belangrijk voor een goede levenskwaliteit en om exacerbaties op korte en lange termijn te vermijden.

De beoordeling en de monitoring van astmacontrole houdt rekening met twee componenten ⁶⁰:

1. de astmasymptoomcontrole ('current clinical control') die met behulp van de anamnese en vragenlijsten (zoals de 'astmacontroletest' of de 'astma control questionnaire') kan worden ingeschat;
2. het toekomstige risico ('future risk of adverse outcomes') op meer bepaald frequente exacerbaties, blijvend obstructieve spirometrie, progressieve afname van de éénsecondewaarde en bijwerkingen, hetgeen kan worden ingeschat door de risicofactoren na te gaan, een spirometrie uit te voeren, ...).

1 Astmasymptoomcontrole

De beoordeling van de astmacontrole gebeurt op basis van de frequentie van de astmasymptomen, het gebruik van noodmedicatie, zowel overdag als 's nachts, en de eventuele beperkingen in activiteiten in de voorbije vier weken. De patiënt evalueert dit zelf (idealiter om de 4 weken). Het individuele behandelplan en het bewaken van de astmacontrole helpen de patiënt al dan niet om zelf zijn onderhoudsbehandeling bij te sturen.

De beoordeling van de astmacontrole gebeurt bij voorkeur op een systematische manier aan de hand van gevalideerde vragenlijsten (de " 'astmacontroletest' (ACT) of de 'astma control questionnaire' (ACQ) (zie respectievelijk bijlage 2 en 3).

Bij dagelijks gebruik van inhalatiecorticosteroïden (ICS) en in geval van slechte of gedeeltelijke astmacontrole, kan de apotheker samen met de patiënt in begeleidingsgesprekken het goed gebruik van geneesmiddelen (GGG) voorstellen.

Alvorens te besluiten tot een slechte astmacontrole, moeten eerst de meest voorkomende problemen worden uitgesloten: slechte inhalatietechniek,

⁶⁰ From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>

slechte therapietrouw, onjuiste diagnose van astma, comorbiditeit en blijvende blootstelling aan sensibiliserende of irriterende stoffen in de woon- of werkomgeving. Therapietrouw kan worden beoordeeld aan de hand van de voorschrijffrequentie van medicatie. Comorbiditeiten die kunnen bijdragen aan de symptoomlast en een slechte levenskwaliteit zijn rinosinusitis, gastro-oesofageale reflux, obesitas, obstructieve slaapapneu, depressie en angst.

2 Toekomstig risico

Een slechte symptoomcontrole is de beste voorspeller van toekomstige exacerbaties (zie tabel 7).

Tabel 7: Risicofactoren voor toekomstige exacerbaties.

Sterk verhoogd risico:
• voorgeschiedenis van minstens 1 exacerbatie in het afgelopen jaar,
Matig verhoogd risico:
• slechte symptoomcontrole,
• overmatig of oneigenlijk gebruik van kortwerkende bronchodilatatoren (SABA),
Licht verhoogd risico:
• slechte longfunctie,
• oudere leeftijd,
• roken,
• vrouwelijk geslacht,
• obesitas,
• depressie.

Monitoring

Eens de diagnose van astma is gesteld, kan een longfunctietest nuttig zijn om toekomstige risico's in te schatten. Deze monitoring gebeurt drie tot zes maanden na het opstarten van medicatie, en nadien periodisch.

In geval van een goede astmacontrole (op basis van de ACT of de ACQ), is er geen andere opvolging nodig en moet de patiënt geen bijkomende spirometrie ondergaan. Een goede astmacontrole kan leiden tot het verminderen van de dosis, **zonder evenwel de ICS te stoppen**.

Bij een patiënt met een goede astmacontrole gedurende drie maanden kan men proberen om de onderhoudsmedicatie te reduceren, bv. door de dosis ICS te halveren. Het resultaat hiervan wordt na vier tot zes weken gecontroleerd op basis van de klachten. Bij blijvende optimale controle kan de medicatie eventueel verder worden verminderd; bij verslechtering wordt

de oorspronkelijke dosis hervat en verdergezet.

Het controle-interval met een longfunctietest hangt af van de astmacontrole en de medicatie die de patiënt inneemt:

- bij een goede astmacontrole en *stap 1*-medicatie (bv. ICS zo nodig) moeten jaarlijks worden opgevolgd zonder spirometrie;
- bij een goede astmacontrole en *stap 2*-medicatie (dagelijks ICS) is een jaarlijkse controle met spirometrie nodig in de eerste drie jaar na de diagnosestelling;
- bij een goede astmacontrole en *stap 3*-medicatie (dagelijks ICS-LABA) is een jaarlijkse controle met spirometrie noodzakelijk;
- bij patiënten onder ICS-LABA met een slechte of gedeeltelijke astmacontrole is regelmatige controle nodig met minstens jaarlijks een spirometrie;
- is de astmacontrole ondermaats, dan wordt specialistisch advies ingewonnen;
- astmapatiënten die roken, moeten jaarlijks een controle met spirometrie ondergaan.
- bij patiënten met een beperkte levensverwachting is zorg op maat nodig en heeft spirometrie weinig zin.

Onderbouwing

Dat patiënteninformatie over de ziekte en het belang van een onderhoudsbehandeling cruciaal is, werd al benadrukt in de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica.

De WHO stelt in de aanpak van astma de volgende doelstellingen voorop:

- behouden van een maximale longfunctie en het voorkomen van irreversibel obstructief longlijden;
- maximaal terugdringen van astmasymptomen en van nieuwe astma-exacerbaties;
- behouden van een maximale inspanningstolerantie bij de patiënt, zodat school, werk en sport tot de normale dagactiviteiten blijven behoren;
- optimaal behandelen van de aandoening met aandacht voor mogelijke bijwerkingen, met als doel de ziekenhuisopnames en de astmamortaliteit terug te dringen.

Voor de risicofactoren van een acute exacerbatie baseert de SIGN-richtlijn van 2019 zich op observationele studies. Zo is er bij een voorgeschiedenis van acute exacerbaties een verhoogd risico op een nieuwe exacerbatie ⁶¹.

⁶¹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.e8.

-
- Calhoun WJ, Haselkorn T, Mink DR, Miller DP, et al. Clinical burden and predictors of asthma exacerbations in patients on guideline-based steps 4-6 asthma therapy in the TENOR cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(2):193-200.
 - Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 2018;21:21.
 - Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101(3):481-9.
 - O'Connor RD, Bleecker ER, Long A, Tashkin D, et al. Subacute lack of asthma control and acute asthma exacerbation history as predictors of subsequent acute asthma exacerbations: evidence from managed care data. *J Asthma* 2010;47(4):422-8.
 - Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
 - Quezada W, Kwak ES, Reibman J, Rogers L, et al. Predictors of asthma exacerbation among patients with poorly controlled asthma despite inhaled corticosteroid treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(2):112-7.
 - Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141(1):66-72.
 - Tanaka A, Uno T, Sato H, Jinno M, et al. Predicting future risk of exacerbations in Japanese patients with adult asthma: a prospective 1-year follow up study. *Allergol Int* 2017;66(4):568-73.
 - Tay TR, Wong HS, Tee A. Predictors of future exacerbations in a multi-ethnic Asian population with asthma. *J Asthma* 2018;1-8.
 - Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, et al. Association between episodes of upper respiratory infection and exacerbations in adult patients with asthma. *J Asthma* 2012;49(3):253-9.

Er is sprake van een matig verhoogd risico bij een slechte astmacontrole ⁶², beoordeeld via een routinematige afname van de ACT ⁶³ of de ACQ ⁶⁴ en bij het veelvuldige of oneigenlijke gebruik van SABA ⁶⁵.

⁶² Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Calhoun WJ, Haselkorn T, Mink DR, Miller DP, et al. Clinical burden and predictors of asthma exacerbations in patients on guideline-based steps 4-6 asthma therapy in the TENOR cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(2):193-200.
- O'Connor RD, Bleecker ER, Long A, Tashkin D, et al. Subacute lack of asthma control and acute asthma exacerbation history as predictors of subsequent acute asthma exacerbations: evidence from managed care data. *J Asthma* 2010;47(4):422-8.
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
- Quezada W, Kwak ES, Reibman J, Rogers L, et al. Predictors of asthma exacerbation among patients with poorly controlled asthma despite inhaled corticosteroid treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(2):112-7.
- Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141(1):66-72.
- Tanaka A, Uno T, Sato H, Jinno M, et al. Predicting future risk of exacerbations in Japanese patients with adult asthma: a prospective 1-year follow up study. *Allergol Int* 2017;66(4):568-73.
- Tay TR, Wong HS, Tee A. Predictors of future exacerbations in a multi-ethnic Asian population with asthma. *J Asthma* 2018:1-8.
- Ko FWS, Hui DSC, Leung T-F, Chu H-Y, et al. Evaluation of the asthma control test: a reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. *Respirology* 2012;17(2):370-8.
- Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):167-72.
- Stephenson JJ, Quimbo RA, Gutierrez B. Subacute lack of asthma control as a predictor of subsequent acute asthma exacerbation in a managed care population. *Am J Manag Care* 2010;16(2):108-14.
- Wei H-H, Zhou T, Wang L, Zhang H-P, et al. Current asthma control predicts future risk of asthma exacerbation: a 12-month prospective cohort study. *Chin Med J* 2012;125(17):2986-93.
- Zeiger RS, Yegin A, Simons FER, Haselkorn T, et al. Evaluation of the National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines impairment domain for classifying asthma control and predicting asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(2):81-7.

⁶³ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 2018;21:21.
- Tanaka A, Uno T, Sato H, Jinno M, et al. Predicting future risk of exacerbations in Japanese patients with adult asthma: a prospective 1-year follow up study. *Allergol Int* 2017;66(4):568-73.
- Tay TR, Wong HS, Tee A. Predictors of future exacerbations in a multi-ethnic Asian population with asthma. *J Asthma* 2018:1-8.
- Wei H-H, Zhou T, Wang L, Zhang H-P, et al. Current asthma control predicts future risk of asthma exacerbation: a 12-month prospective cohort study. *Chin Med J* 2012;125(17):2986-93.

⁶⁴ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

-
- Quezada W, Kwak ES, Reibman J, Rogers L, et al. Predictors of asthma exacerbation among patients with poorly controlled asthma despite inhaled corticosteroid treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(2):112-7.
 - Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):167-72.

⁶⁵ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, et al. Identifying Risk of Future Asthma Attacks Using UK Medical Record Data: A Respiratory Effectiveness Group Initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.e8.
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
- Stephenson JJ, Quimbo RA, Gutierrez B. Subacute lack of asthma control as a predictor of subsequent acute asthma exacerbation in a managed care population. *Am J Manag Care* 2010;16(2):108-14.
- Zeiger RS, Yegin A, Simons FER, Haselkorn T, et al. Evaluation of the National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines impairment domain for classifying asthma control and predicting asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(2):81-7.

Een licht verhoogd risico ziet men bij een oudere leeftijd ⁶⁶, het vrouwelijke geslacht ⁶⁷, een slechte longfunctie ⁶⁸, obesitas ⁶⁹, roken ⁷⁰ en depressie ⁷¹.

⁶⁶ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.e8.
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
- Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, et al. Association between episodes of upper respiratory infection and exacerbations in adult patients with asthma. *J Asthma* 2012;49(3):253-9.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73(4):313-20.

⁶⁷ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.e8.
- O'Connor RD, Bleecker ER, Long A, Tashkin D, et al. Subacute lack of asthma control and acute asthma exacerbation history as predictors of subsequent acute asthma exacerbations: evidence from managed care data. *J Asthma* 2010;47(4):422-8.
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
- Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, et al. Association between episodes of upper respiratory infection and exacerbations in adult patients with asthma. *J Asthma* 2012;49(3):253-9.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73(4):313-20.

⁶⁸ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.e8.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101(3): 481-9.
- Quezada W, Kwak ES, Reibman J, Rogers L, et al. Predictors of asthma exacerbation among patients with poorly controlled asthma despite inhaled corticosteroid treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(2):112-7.
- Tanaka A, Uno T, Sato H, Jinno M, et al. Predicting future risk of exacerbations in Japanese patients with adult asthma: A prospective 1-year follow up study. *Allergol Int* 2017;66(4):568-73.
- Zeiger RS, Yegin A, Simons FER, Haselkorn T, et al. Evaluation of the National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines impairment domain for classifying asthma control and predicting asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(2):81-7.

⁶⁹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.e8.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101(3): 481-9.

Er zijn nog heel wat andere risicofactoren, maar deze zijn minder duidelijk, en werden daarom niet meegenomen in de tekst.

Op basis van observationele studies ⁷² raadt de GINA-gids van 2019 ¹⁸ af om alleen kortwerkende bronchodilatoren te gebruiken. Ze verminderen de ontstekingsreactie niet en zijn bovendien geassocieerd met een verhoogd risico op astma-exacerbaties met mogelijk dodelijke afloop en nood aan spoedeisende zorg... Overgebruik van SABA (≥ 3 inhalatoren per jaar) is geassocieerd met een verhoogd risico op exacerbaties. Het gebruik van ≥ 12 SABA-inhalatoren per jaar is geassocieerd met een verhoogd risico op astmagerelateerde sterfte. ICS-formoterol kan als 'reliever' worden gebruikt.

Voor de monitoring van astma baseert de NHG-Standaard uit 2015 ¹⁶ zich op de GINA-gids m.b.t. de beoordeling van de controle en op observationele studies ⁷³ die geen duidelijke invloed van spirometrie konden vaststellen op

-
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
 - Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73(4):313-20.

⁷⁰ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, Popov TA, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.e8.
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73(4):313-20.

⁷¹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73(4):313-20.
- Zhang L, Zhang X, Zheng J, Wang L, et al. Co-morbid psychological dysfunction is associated with a higher risk of asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2016;8(6):1257-68.

⁷² Uit de GINA-gids 2019:

- Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.

⁷³ Uit de NHG-Standaard 2015:

- 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.

aspecten zoals kwaliteit van leven, exacerbaties, werkverlet en symptomen. De astmacontrole wordt overigens ingedeeld in 'goede controle' en 'gedeeltelijke of slechte controle'.

Voor de controle-intervallen, met o.a. spirometrie, zijn er landelijke afspraken ⁷⁴. De intervallen vermeld in de toelichting zijn op deze afspraken gebaseerd en werden getoetst in het werkveld.

Een review over patiëntenperspectief includeerde 25 studies over COPD en astma ⁷⁵. Hieruit blijkt dat volgende thema's voor patiënten belangrijk zijn: symptoomcontrole (dyspneu, kortademigheid), positieve arts-patiëntrelatie, invloed op kwaliteit van leven en beschikbare informatie.

Ook een ander kwalitatief onderzoek geeft aan dat astma een belangrijke negatieve impact kan hebben op de kwaliteit van leven ⁷⁶. De meest gerapporteerde klacht met een grote impact op de kwaliteit van het leven was kortademigheid. Andere factoren met negatieve impact die werden vermeld, zijn slaapproblemen, problemen in het sociale contact, emotionele impact van schaamte, stigma en zelfbewustzijn, angst, paniek en tristesse, angst en/of depressie. Patiënten hanteren soms copingsmechanismen, zoals activiteiten voortzetten aan een lager tempo of vermijden.

Eensystematische review van de Cochrane Collaboration over 'shared decision making' (gedeelde besluitvorming) bij astma kon weinig harde bewijzen voorleggen wegens verschillen in de geïnccludeerde RCT's ⁷⁷. Gedeelde besluitvorming zou volgens één RCT een voordeel kunnen hebben op de astmacontrole, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, therapietrouw,

-
- Holton C, Crockett A, Nelson M, Ryan P, et al. Does spirometry training in general practice improve quality and outcomes of asthma care? *Int J Qual Health Care* 2011;23(5):545-53.
 - Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Birch KE, et al. Do spirometry and regular follow-up improve health outcomes in general practice patients with asthma or COPD? A cluster randomized controlled trial. *MJA* 2010;193(2):104-9.

⁷⁴ Uit de NHG-Standaard 2015:

- LAN 2012 LAN. Zorgstandaard Astma Volwassenen (2012). Long Alliantie Nederland. <http://www.longalliantie.nl/publicaties/>

⁷⁵ Bereza BG, Troelsgaard-Nielsen A, Valgardsson S, Hemels ME, et al. Patient preferences in severe COPD and asthma: a comprehensive literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:739-44.

⁷⁶ Svedsater H, Roberts J, Patel C, Macey J, et al. Life impact and treatment preferences of individuals with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: results from qualitative interviews and focus groups. *Adv Ther* 2017;34(6):1466-81.

⁷⁷ Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, Normansell R. Shared decision-making for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(10):CD012330.

vermindering van consultaties in de zorg voor astma. Aangezien de kwaliteit van de studies laag is, moet dit met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Een ander onderzoek geeft aan dat het gevoel van autonomie en de wens om betrokken te worden bij het besliskundig proces een belangrijke rol spelen in een betere astmagerelateerde kwaliteit van leven van de oudere patiënt met astma ⁷⁸.

Zelfmanagement

Er is op basis van systematische reviews bewijs van zeer goede kwaliteit dat zelfmanagement een bewezen effect heeft (hoge zekerheid van bewijs – A).

Het betrekken van de patiënt in het kader van zelfmanagement is niet alleen cruciaal en prioritair voor de aanpak van astma, maar biedt ook vele voordelen en belangrijke effecten op outcome (zoals reductie van hospitalisatie – zie verder). Daarom formuleerden we zelfmanagement als een sterke aanbeveling.

Observationele studies geven aan dat de patiënt tot op een zeker niveau aan zelfmanagement kan doen ⁷⁹. Hij moet wel een goede therapietrouw aan de dag leggen en voldoende inzicht hebben in zijn aandoening. Zelfmanagement heeft een bewezen effect. Uit een observationeel onderzoek bleek een relatieve risicoreductie voor hospitalisatie van 38% ⁸⁰.

Voor een adequaat zelfmanagement moet de patiënt voldoende voorlichting krijgen (bij voorkeur op maat en gedoseerd), o.m. over de achterliggende reden voor behandeling, over het verschil tussen 'relievers' en 'controllers', de bijwerkingen van medicatie, de preventie van exacerbaties en de herkenning van onvoldoende astmacontrole. Mondelinge informatie wordt bij voorkeur aangevuld met schriftelijke informatie.

⁷⁸ Karamched KR, Hao W, Song PX, Carpenter L, et al. The impact of patient autonomy on older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(1):65-68.e1.

⁷⁹ Uit de oorspronkelijke richtlijn van Domus Medica:

- Gross KM, Ponte CD. New strategies in the medical management of asthma. *Am Fam Phys* 1998;58(1):89-100.
- Klein JJ, Van der Palen J, Seydel ER, et al. Medicijn kennis van volwassenen met astma onvoldoende voor zelfbehandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;124(13):711-5.

⁸⁰ Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Selfmanagement education and regular practitioner review of adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.

De richtlijn van SIGN uit 2019 ⁹ geeft aan dat er ondertussen heel wat wetenschappelijk bewijs van goede kwaliteit is, afkomstig van onder meer systematische reviews van RCT's, waaruit blijkt dat zelfmanagement belangrijk is en idealiter ook een persoonlijk (schriftelijk) actieplan omvat ⁸¹. In dat

⁸¹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Selfmanagement education and regular practitioner review of adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.
- Lefevre F, Piper M, Weiss K, Mark D, et al. Do written action plans improve patient outcomes in asthma? An evidence-based analysis. *J Fam Pract* 2002;51(10):842-48.
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD004107.
- Bussey-Smith KL, Rossen RD. A systematic review of randomized control trials evaluating the effectiveness of interactive computerized asthma patient education programs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(6):507-16.
- de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, et al. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(12):CD007459.
- Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, et al. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma* 2007;44(3):219-41.
- Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001290.
- Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. *Pediatrics* 2008;121(3):575-86.
- Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000326.
- Clarke SA, Calam R. The effectiveness of psychosocial interventions designed to improve health-related quality of life (HRQOL) amongst asthmatic children and their families: a systematic review. *Qual Life Res* 2012;21(5):747-64.
- Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, Sundaram V, et al. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(6):572-81.
- Bhogal S, Zemek R, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005306.
- Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(2):157-63.
- Kessler KR. Relationship between the use of asthma action plans and asthma exacerbations in children with asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy Educ* 2011;2(1):11-21.
- Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school- based asthma education programs improve self- management and health outcomes? *Pediatrics* 2009;124(2):729-42.
- Ahmad E, Grimes DE. The effects of self-management education for school-age children on asthma morbidity: a systematic review. *J Sch Nurs* 2011;27(4):282-92.
- Welsh EJ, Hasan M, Li L. Home-based educational interventions for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD008469.
- Viswanathan M, Kraschnewski J, Nishikawa B, Morgan LC, et al. Outcomes of community health worker interventions. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009;181:1-144.
- Bailey EJ, Cates CJ, Kruske SG, Morris PS, Brown N, Chang AB. Culture-specific programs for children and adults from minority groups who have asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006580.

persoonlijk actieplan worden, op basis van de algemene behandelingsdoelen voor een goede astmacontrole, de persoonlijke behandelingsdoelen vastgelegd. Hierbij is een regelmatige evaluatie van de patiënt door zorgverleners met een specifieke kennis omtrent astma noodzakelijk.

Naast heel wat onderzoek in verschillende settings over het belang van zelfmanagement, zijn er ook RCT's die zelfmanagement specifiek in de eerste lijn onder de loop nemen ⁸².

Zelfmanagement werd onderzocht in tal van systematische reviews van goede kwaliteit en resulteerde in een daling van het gebruik van de spoedgevallendienst, van ziekenhuisopnames en dringende consultaties ⁸³.

-
- Press VG, Pappalardo AA, Conwell WD, Pincavage AT, et al. Interventions to improve outcomes for minority adults with asthma: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2012;27(8):1001-15.
 - Tapp S, Lasserson T, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003000.

⁸² Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Moudgil H, Marshall T, Honeybourne D. Asthma education and quality of life in the community: a randomised controlled study to evaluate the impact on white European and Indian subcontinent ethnic groups from socioeconomically deprived areas in Birmingham, UK. *Thorax* 2000;55(3):177-83.
- Barbanell D, Eldridge S, Griffiths C. Can a self-management programme delivered by a community pharmacist improve asthma control? A randomised trial. *Thorax* 2003;58(10):851-4.
- Nokela M, Arnlind MH, Ehre P-O, Krakau I, et al. The influence of structured information and monitoring on the outcome of asthma treatment in primary care: a cluster randomized study. *Respiration* 2010;79(5):388-94.
- Partridge MR, Caress AL, Brown C, Hennings J, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? *Thorax* 2008;63(9):778-83.
- Guendelman S, Meade K, Benson M, Chen YQ, et al. Improving asthma outcomes and self-management behaviors of inner-city children: a randomized trial of the Health Buddy interactive device and an asthma diary. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(2):114-20.
- Delaronde S, Peruccio DL, Bauer BJ. Improving asthma treatment in a managed care population. *Am J Manag Care* 2005;11(6):361-8.
- Feifer RA, Verbrugge RR, Khalid M, Levin R, et al. Improvements in asthma pharmacotherapy and self-management: An example of a population-based disease management program. *Dis Manag Health Outcomes* 2004;12(2):93-102.
- Glasgow NJ, Ponsonby AL, Yates R, Beilby J, et al. Proactive asthma care in childhood: general practice based randomised controlled trial. *BMJ* 2003;327(7416):659.
- Homer CJ, Forbes P, Horvitz L, Peterson LE, et al. Impact of a quality improvement program on care and outcomes for children with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(5):464-9.
- Cleland JA, Hall S, Price D, Lee AJ. An exploratory, pragmatic, cluster randomised trial of practice nurse training in the use of asthma action plans. *Prim Care Respir J* 2007;16(5):311-8.

⁸³ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

Zelfmanagement verbetert bovendien de astmacontrole (i.e. vermindering van de frequentie van astmasymptomen), de kwaliteit van leven en het werkverzuim (absenteïsme) ⁸⁴.

De SIGN-richtlijn van 2019 besluit dat patiënteducatie ⁸⁵, een persoonlijk actieplan en de regelmatige opvolging van de patiënt door een gezondheidsmedewerker ⁸⁶ de sleutelcomponenten zijn van

-
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
 - Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, et al. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma* 2007;44(3):219-41.
 - Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, et al. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001290.
 - Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. *Pediatrics* 2008;121(3):575-86.
 - Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, et al. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000326.

⁸⁴ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD004107.
- Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000326.
- Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, Sundaram V, et al. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(6):572-81.
- Bhogal S, Zemek R, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005306.
- Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(2):157-63.

⁸⁵ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.
- Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, et al. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma* 2007;44(3):219-41.
- Tapp S, Lasserson T, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003000.

⁸⁶ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD004107.
- Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. *Pediatrics* 2008;121(3):575-86.

zelfmanagement. De regelmatige opvolging kan gebeuren op basis van symptomen en/of een piekstroommeting. Enige ondersteuning van de patiënt is hiervoor nodig. Mogelijk kunnen de apothekers hierin een rol spelen.

De GINA-gids uit 2019 bevestigt dat alleen informatie verstrekken weinig doeltreffend is; de combinatie van het verstrekken van informatie en een schriftelijk actieplan is doeltreffender ⁸⁷.

De GINA-gids van 2019 ⁹ geeft bovendien aan dat de huisarts en de patiënt samen bepalen welk soort zelfmanagement het meest geschikt is. Dat kan gaan van 'patient-directed' zelfmanagement – waarbij patiënten zelf op basis van een schriftelijk actieplan veranderingen aanbrengen aan hun behandeling zonder hiervoor eerst hun zorgverlener te contacteren – tot 'doctor-directed' zelfmanagement – waarbij patiënten ook beschikken over een schriftelijk actieplan, maar voor de meeste beslissingen overleggen met hun zorgverlener.

Ook de SIGN-richtlijn van 2019 benadrukt dat schriftelijke actieplannen cruciaal zijn voor de doeltreffendheid van het zelfmanagement ⁸⁸. De kenmerken waaraan ze moeten voldoen, omvatten:

-
- Clarke SA, Calam R. The effectiveness of psychosocial interventions designed to improve health-related quality of life (HRQOL) amongst asthmatic children and their families: a systematic review. *Qual Life Res* 2012;21(5):747-64.
 - Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, Sundaram V, et al. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(6):572-81.

⁸⁷ Uit de GINA-gids 2019:

- Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, Daines L, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017;15:64.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001005.
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004107.

⁸⁸ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Toelle BG, Xuan W, Peat JK, Marks GB. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 2004;23(1):66-70.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
- Bhogal S, Zemek R, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005306.
- Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(2):157-63.
- Kessler KR. Relationship between the use of asthma action plans and asthma exacerbations in children with asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy Educ* 2011;2(1):11-21.

- specifiek advies over hoe men een verminderde astmacontrole kan herkennen op basis van symptomen of een piekstroommeting, of beide ⁸⁹;
- een beschrijving van hoe, in geval van verslechtering van de astmacontrole, het medicamenteuze beleid kan worden aangepast ⁹⁰;
- informatie over hoe en wanneer er een beroep moet worden gedaan op professionele medische hulp ⁹⁰.

Voorbeelden van schriftelijke actieplannen zijn beschikbaar op verschillende websites:

- www.ginasthma.org,
- www.asthma.org.uk,
- www.asthma.ca,
- www.fpagc.com,
- www.nationalasthma.org.au).

Een Nederlandstalig actieplan (voor ouders met kinderen die astma hebben) is beschikbaar via: <https://www.longfonds.nl/nieuws/actieplan-voor-ouders-van-kinderen-met-astma>

Beoordeling van de astmacontrole

De beoordeling van de astmacontrole gebeurt bij voorkeur op een systematische manier. We adviseren hiervoor de ‘Asthma Control Test’ (ACT) of de ‘Asthma Control Questionnaire’ (ACQ) te gebruiken.

De oorspronkelijke richtlijn gaf aan dat de patiënt zijn astmacontrole kan opvolgen door middel van een dagboek. Ondertussen zijn er andere tools ontwikkeld.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ geeft op basis van observationele studies aan dat het stellen van specifieke vragen (o.a. gebruik van relievermedicatie) meer informatie oplevert dan algemene vragen. Een gevalideerde vragenlijst is hiervoor de beste keuze, zoals de ‘Asthma Control Test’, de ‘Royal College of

⁸⁹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Toelle BG, Xuan W, Peat JK, Marks GB. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 2004;23(1):66-70.
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD004107.

⁹⁰ Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.

Physicians 3 questions' ⁹¹, de 'Asthma Control Questionnaire' ⁹² en de 'Mini Asthma Quality of Life Questionnaire' (AQLQ) ⁹³.

Ook de NHG-Standaard van 2015 ¹⁶ beveelt het gebruik aan van de ACT of de ACQ, met op basis van een systematische review een lichte voorkeur voor de ACT ⁹⁴ (zie tabel 8).

Tabel 8: Sensitiviteit en specificiteit van ACT en ACQ.

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)

⁹¹ Pearson MG, Bucknall CE, editors. Measuring clinical outcome in asthma : a patient-focused approach. London: Royal College of Physicians of London, 1999.

⁹² Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100(4):616-21.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.
- Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
- Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010;36(6):1410-6.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):549-56.

⁹³ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.
- Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):832-8.
- Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1077-82.

⁹⁴ Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, 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.

	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)

De 'Asthma Control Test' (ACT) bestaat (gevalideerd) in het Nederlands en het Frans op <http://www.asthmacontroltest.com/Europe>.

Deze vragenlijst kan o.m. door apothekers met de patiënt worden meegegeven.

Een RCT onderzocht de invloed van apothekersinterventies (verbetering van de inhalatietechniek, evaluatie van de therapietrouw) op de astmacontrole aan de hand van de ACT ⁹⁵. Vooral patiënten met onvoldoende astmacontrole bleken baat te hebben bij de interventie. Mogelijk kunnen apothekers een rol spelen in de astmacontrole door de ACT aan te bieden. Apothekers kunnen de patiënt begeleiden (medicatiebewaking, controle van het medicatieschema, nagaan van de therapietrouw, controle van een correcte inhalatietechniek) via het begeleidingsgesprek voor goed gebruik van geneesmiddelen (GGG).

Sinds 2013 kan de apotheker gepersonaliseerde begeleidingsgesprekken voorstellen aan chronische astmapatiënten. De bedoeling is om hen te helpen goed met hun astma om te gaan. Dat kan op vraag van de arts of van de patiënt zelf. Sinds 2017 kan de apotheker ook bij een dagelijkse inname van ICS en onvoldoende astmacontrole begeleidingsgesprekken op maat aanbieden. De voorwaarden voor terugbetaling zijn:

- er was geen begeleidingsgesprek in de afgelopen 12 maanden;
- de symptomen van astma traden op vóór de leeftijd van 50 jaar;
- de astmacontrole is onvoldoende, d.w.z. men wordt wakker door astmaklachten/kortademigheid of heeft herhaaldelijk een inhalator met snelwerkende medicatie nodig.

De patiënt betaalt niets; het Riziv betaalt de apotheker 20,44 euro per gesprek. De aanbeveling voor het beoordelen van astmacontrole via gevalideerde vragenlijsten is gebaseerd op observationeel onderzoek (lage zekerheid van bewijs – C). Hierbij overtreffen de voordelen de mogelijke nadelen omdat het bevragen van astmacontrole zicht geeft op een slechte controle wat de beste voorspeller is van toekomstige exacerbaties. De implementeerbaarheid ervan kan ook mogelijk gemaakt worden via de apothekers (zie supra). Daarom formuleerden we de beoordeling van de astmacontrole als een sterke aanbeveling.

⁹⁵ Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J* 2008;31(4):790-9.

Monitoring

Het advies m.b.t. het controle-interval, al dan niet met spirometrie, is gebaseerd op de NHG-Standaard van 2015 ¹⁶.

Bij een goede astmacontrole (bv. geëvalueerd met behulp van de ACT of ACQ) met *stap 1*-medicatie hoeft in de opvolgingsfase geen spirometrie te gebeuren.

De opvolging van de astmacontrole op basis van FeNO of het aantal eosinofielen in geïnduceerd sputum heeft (nog) geen plaats in de zorg voor astmapatiënten in de eerste lijn.

Een systematische review van goede kwaliteit van de Cochrane Collaboration kon geen belangrijk verschil aantonen tussen face-to-facecontroles of telemonitoring op het optreden van acute astma-exacerbaties, astmacontrole of kwaliteit van leven ⁹⁶. Er is echter meer onderzoek nodig om te weten of telemonitoring even doeltreffend en veilig is ten opzichte van een face-to-facecontroleconsultatie.

Een systematische review van goede kwaliteit van de Cochrane Collaboration onderzocht de veiligheid en de doeltreffendheid van telemonitoring in de thuissituatie, gecombineerd met feedback op afstand door een zorgverlener, maar gaf geen eenduidige resultaten ⁹⁷. Er is meer en kwaliteitsvol onderzoek nodig om te kunnen besluiten dat telemonitoring in de thuissituatie en feedback op afstand een meerwaarde kunnen zijn.

Een systematische review van goede kwaliteit van de Cochrane Collaboration nam vijf studies over de opvolging van astma door verpleegkundigen of door een arts onder de loep en vond geen duidelijk verschil in uitkomsten (aantal astma-exacerbaties, ernst van astma of kwaliteit van leven) ⁹⁸. Een kleinschalige studie vond zelfs geen verschil ($p=0,62$) in totale zorgkosten tussen patiënten opgevolgd door verpleegkundigen (343 euro) en patiënten opgevolgd door artsen (357 euro).

Een systematische review van goede kwaliteit van de Cochrane Collaboration onderzocht het effect van zelfmonitoring door zuurstofsaturatiemeting in het kader van een persoonlijk actieplan, maar kon geen kwaliteitsvolle studies

⁹⁶ Kew KM, Cates CJ. Remote versus face-to-face check-ups for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4):CD011715.

⁹⁷ Kew KM, Cates CJ. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD011714.

⁹⁸ Kuethe MC¹, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD009296.

includeren ⁹⁹.

Een systematische review van goede kwaliteit onderzocht nieuwe methoden (op basis van RCT's en grote observationele studies van relatief goede kwaliteit) om astma op te volgen en om de therapietrouw en de inhalatietechniek te verbeteren ¹⁰⁰. Men zag positieve effecten op de ziektecontrole, de therapietrouw, het medicatiegebruik, het zelfmanagement en op de interactie tussen patiënt en zorgverlener. Ook de feedback van de patiënten over de bruikbaarheid, de haalbaarheid en het langetermijngebruik was positief. De auteurs concluderen dat e-health een grote waarde zou kunnen betekenen in het bereiken van een optimaal en gepersonaliseerd astmabeleid. Er is echter meer onderzoek nodig naar de standaardisatie van deze interventies, naar onderzoeksmethoden en rapportage van resultaten over dit onderwerp om de resultaten met elkaar te kunnen vergelijken.

Een systematische review met meta-analyse van goede kwaliteit onderzocht de effecten van telegeneeskunde ('telemedicine') op de astmacontrole en de kwaliteit van leven bij volwassenen ¹⁰¹. Er werden 22 studies met 10 281 deelnemers geïnccludeerd. De auteurs concluderen dat telegeneeskunde (een heterogene groep van interventies) bestaande uit een combinatie van telecasemanagement of teleconsultatie een doeltreffende interventie is om de astmacontrole bij volwassenen te verbeteren ten opzichte van 'usual care' (SMD [standardized mean difference] 0,78; 95% BI 0,56-1,01).

Gecombineerd telecasemanagement en teleconsultatie en gecombineerde teleconsultatie gaven weinig, maar toch significante verbeteringen in astma-uitkomsten (resp. SMD 0,52; 95% BI 0,13-0,91 en SMD 0,28; 95% BI 0,13-0,44). Gecombineerd telecasemanagement bleek de meest doeltreffende vorm van telegeneeskunde om de kwaliteit van leven te verbeteren (SMD 0,59; 95% BI 0,31-0,88).

Een andere systematische review onderzocht het effect van digitale technologie op volwassen patiënten met astma ¹⁰². Interventies op basis van interactieve websites (50% van de studies) en mobiele apps werden het vaakst geëvalueerd. In zes studies die mobiele apps onder de loep namen,

⁹⁹ Welsh EJ, Carr R. Pulse oximeters to self monitor oxygen saturation levels as part of a personalised asthma action plan for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD011584.

¹⁰⁰ Bonini, M, Usmani OS. Novel methods for device and adherence monitoring in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24(1):63-9.

¹⁰¹ Chongmelaxme B, Lee S, Dhippayom T, Saokaew S, et al. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):199-216.e11.

¹⁰² Unni E, Gabriel S, Ariely R. A review of the use and effectiveness of digital health technologies in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(6):680-691.e1.

rapporteerden de patiënten consistente voordelen op verschillende gezondheidsuitkomsten, waaronder therapietrouw en astmacontrole. Voor de websites waren de resultaten minder eenduidig.

De aanbeveling voor monitoring van astmapatiënten is hoofdzakelijk gebaseerd op observationeel onderzoek en een aantal systematische reviews zonder duidelijk aangeven van de meerwaarde van één methode ten opzichte van een andere (lage zekerheid van bewijs – C). Er zijn meer studies van goede kwaliteit nodig om de meerwaarde van face-to-facecontrole en/of telemonitoring aan te tonen. Op dit moment kunnen we onvoldoende aangeven op basis van het beschikbare bewijs dat de voordelen sterker doorwegen dan de nadelen. Ook de implementeerbaarheid en eventuele kosten moeten hierbij in rekening worden gebracht. Vandaar formuleerden we monitoring als een zwakke aanbeveling.

Samenvatting van de aanbevelingen

Diagnose van astma

Op basis van welke gegevens uit de anamnese en het klinisch onderzoek kan men astma vermoeden?

Vermoed een diagnose van astma op basis van volgende gegevens uit de anamnese (GRADE 2C) en het klinisch onderzoek:

- een voorgeschiedenis van recidiverende episodes (aanvallen) van symptomen, idealiter geobjectiveerd door longfunctiemeting tijdens symptomatische en asymptomatische momenten (GRADE 2C);
- symptomen van wheezing, hoesten, kortademigheid en drukkend gevoel op de borst variërend in de tijd (GRADE 2C);
- wheezing tijdens het klinisch onderzoek (GRADE 2C);
- voorbeschikkende factoren: persoonlijke of familiale anamnese van atopie (in bijzonder: atopisch eczeem/dermatitis, allergische rinitis) (GRADE 1C).

Wat is de differentiaaldiagnose van astma?

Denk aan een diagnose van astma wanneer er geen symptomen of tekenen zijn die een alternatieve diagnose doen vermoeden (GPP).

Welke longfunctieonderzoeken zijn nodig om de diagnose van astma te stellen?

- De diagnose van astma berust hoofdzakelijk op klinische gronden en op de vaststelling van een variabele luchtwegvernauwing (GRADE 1C).
- Een correct uitgevoerde en geïnterpreteerde spirometrie is het voorkeursonderzoek om bij een vermoeden van astma de aanwezigheid en de ernst van de luchtwegobstructie vast te stellen (GRADE 1C).
- Bij onvoldoende duidelijkheid over de diagnose (o.a. geen luchtwegobstructie vastgesteld via spirometrie atypische klachten,...), wordt de patiënt verwezen naar de tweede lijn (GRADE 1C).

Welke andere aanvullende onderzoeken zijn nodig?

- Bij vermoeden van therapieresistentie of allergeengebonden klachten, wordt een allergologisch onderzoek verricht (GRADE 2C).

- Overweeg een Rx thorax alleen op basis van klinische indicatie bij (atypische) klachten en symptomen (GPP).

Monitoring van astma

Hoe evalueert men in welke mate het astma onder controle is?

- Geef de astmapatiënt een actieve rol in de opvolging van zijn klachten en het bijsturen van de onderhoudsbehandeling (zelfmanagement) (GRADE 1A).
- Gebruik een gestandaardiseerde vragenlijst (bv. de 'astmacontroletest' (ACT) of de 'asthma control questionnaire' (ACQ) om na te gaan of de astma onder controle is (GRADE 1C).
- Denk eraan dat de mate van controle de beste voorspeller is van een acute astma-aanval (GRADE 1C).
- De monitoring van astma in de eerste lijn gebeurt bij voorkeur minstens jaarlijks op basis van de klinische symptomen. Patiënten met een slechte longfunctie en een voorgeschiedenis van astma-aanvallen in het afgelopen jaar worden nauwer opgevolgd (GRADE 2C).
- Beoordeel de volgende factoren bij volwassenen met astma: (GPP)
 - mate van astmasymptoomcontrole,
 - astma-aanvallen,
 - gebruik van orale corticosteroïden,
 - werk- en/of schoolverlet,
 - inhalatietechniek,
 - therapietrouw,
 - gebruik van bronchodilatatoren,
 - bijwerkingen van medicatie,
 - aanwezigheid van comorbiditeit,
 - longfunctiemeting d.m.v. spirometrie of longfunctievariabiliteitsmeting door middel van PEF,
 - gebruik van een persoonlijk actieplan.

GRADE-classificatie

In deze richtlijn wordt de GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-classificatie gehanteerd (tabel 9).

Wanneer de voordelen van een aanbeveling de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, dan spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend. Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen de voor- en nadelen of risico's van de aanbeveling, dan spreken we van een 'zwakke' aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend.

Afhankelijk van de kwaliteit van de onderbouwende studies krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C, waarbij A betekent dat de aanbeveling onderbouwd is met RCT's of overtuigende observationele studies. GRADE C betekent dat de aanbeveling onderbouwd is met gewone observationele studies of casestudies.

Deze letter geeft aan hoe zeker we zijn van dat bewijs.

Wanneer geen duidelijk wetenschappelijk bewijs werd gevonden om de aanbeveling te onderbouwen, en op basis van consensus werd beslist dat de aanbeveling toch belangrijk genoeg is, werd een GPP (Good Practice Point) toegekend.

Er werden in deze richtlijn geen formele consensusmethoden gebruikt bij het opstellen van de aanbevelingen.

Tabel 9: GRADE-classificatie

GRADE		Voordelen versus nadelen of risico's	Betekenis zekerheid van bewijs	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	We hebben een sterk vertrouwen dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1B	Sterke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit effect dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
1C	Sterke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs		Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt mogelijk sterk af van het geschatte effect.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er bewijs van hogere kwaliteit beschikbaar komt.
2A	Zwakke aanbeveling, hoge zekerheid van bewijs	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	We zijn sterk overtuigd dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2B	Zwakke aanbeveling, matige zekerheid van bewijs		We hebben een behoorlijk vertrouwen in het geschatte effect. Wellicht ligt dit dicht bij het werkelijke effect, maar het is mogelijk dat dit ook behoorlijk afwijkt.	
2C	Zwakke aanbeveling, lage zekerheid van bewijs	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt. Het werkelijke effect wijkt hiervan mogelijk sterk af.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen even goed te verantwoorden zijn

GPP	Zwakke of sterke aanbeveling, zeer lage zekerheid van bewijs	Zekerheid (sterk) of onzekerheid (zwak) van voor- of nadelen.	Ons vertrouwen in het geschatte effect is zeer klein. Het werkelijke effect wijkt hiervan waarschijnlijk sterk af.
-----	--	---	--

Randvoorwaarden

- Elke huisarts of gezondheidswerker in de eerste lijn moet over deze richtlijn kunnen beschikken.
- De huisarts of gezondheidswerker in de eerste lijn moet de gelegenheid, de tijd en de middelen krijgen om zich verder te bekwamen in de diagnosestelling en de behandeling van astma.
- De samenwerking tussen de huisarts, verpleegkundige in de huisartspraktijk, apotheker, patiënt en de specialist is onontbeerlijk in de aanpak van astma; hiervoor is een duidelijke taakafbakening noodzakelijk.
- Spirometrie moet voor de huisarts toegankelijker worden en huisartsen moeten zich bekwamen in het afnemen en interpreteren van een spirometrie.
- Praktijkassistenten of praktijkverpleegkundigen in de huisartspraktijk kunnen een erkende spirometrieopleiding volgen en worden ingeschakeld om spirometries uit te voeren.
- Elke astmapatiënt zou bij een vaste huisarts een Globaal Medisch Dossier (GMD) moeten hebben, met het oog op een doeltreffende opvolging en eventuele bijsturing van het beleid en op de longitudinale opvolging van gegevens.
- Het is wenselijk dat:
 - er goede patiëntgerichte informatie kan worden gegeven;
 - er meer aandacht wordt besteed aan zelfmanagement van de astmapatiënt, met het opstellen van een persoonlijk actieplan;
 - er wordt gebruikgemaakt van de voorschrijffunctie in het EMD om de opvolging te vergemakkelijken en de therapietrouw bij astma te verbeteren;
 - oneigenlijk medicatiegebruik in kaart wordt gebracht (bij bv. sporters);
 - de samenwerking tussen huisartsen en apothekers in de opvolging van patiënten met astma verder wordt geoptimaliseerd;
 - de samenwerking met en de inschakeling van praktijkassistenten en praktijkverpleegkundigen in de huisartsenpraktijk worden gestimuleerd (idealiter in alle eerstelijnssettings);
 - de gezondheidswerkers en patiënten worden ingelicht over het misbruik en/of overgebruik van kortwerkende bronchodilatatoren en de gevolgen en de nadelen ervan.

Researchagenda

Er is nood aan:

- goed uitgevoerde studies, bij voorkeur RCT's, over de risicofactoren en uitlokkende factoren van astma, aangezien deze factoren ook het niet-medicamenteuze beleid van astma kunnen beïnvloeden;
- observationele studies van goede kwaliteit om de diagnostische accuraatheid beter te kunnen inschatten;
- verder onderzoek naar:
 - astmaprevalentie- en incidentiecijfers (idealiter gestandaardiseerd volgens leeftijd en geslacht) om een beter beeld te krijgen van de reële epidemiologie van astma en ACOS in de Belgische context, zowel in de eerste lijn als in de specialistische setting;
 - de toedracht van het oneigenlijke gebruik van SABA om interventies te kunnen doen in deze groep van overgebruikers;
 - het nut, de praktische haalbaarheid en de kosteneffectiviteit van nieuwe instrumenten voor de diagnose, monitoring en opvolging van astma;
 - het effect (op het vlak van kwaliteit en kosteffectiviteit) van het toevertrouwen van de afname van spirometrie in de eerste lijn aan praktijkassistenten (mits een goede opleiding);
 - de haalbaarheid van het gebruik van ACT of ACQ door de apotheker;
- een tweetalige tool om een persoonlijk actieplan op te stellen;
- het gebruik van goed ontwikkelde en gevalideerde tools voor telegeneeskunde met inbegrip van kwaliteitscontrole en naleven van de Europese privacywetgeving;
- de impact van kwaliteitsindicatoren op het (voorschrijf)gedrag van artsen en de kwaliteit van zorg bij astma, met onder andere impact op hospitalisaties en morbiditeit en mortaliteit;
- de impact van kwaliteitsindicatoren voor bepaalde aandoeningen op de de kwaliteit van de globale zorg.

Europese samenwerking en economische overwegingen

Een kleinschalig (n=422) observationele studie van Afro-Amerikaanse vrouwen met astma geeft aan dat patiënten met een lager inkomen ($p < 0,001$), een hogere perceptie van de financiële last ($p < 0,001$) en een hoger remgeld ($p < 0,05$) vaker de kosten/lasten bespreekt met de arts. Er is meer onderzoek nodig of het bespreken van deze economische aspecten van zorg een invloed heeft op zorguitkomsten.

De stijging van de astmaprevalentie, de extra astmagerelateerde maatschappelijke kosten voor Europa en de aanhoudende tekortkomingen in het onderzoek naar astma gaven aanleiding tot de opstart van een 'European Asthma Research and Innovation Partnership' (EARIP). EARIP heeft tot doel de

astmagerelateerde morbiditeit en mortaliteit in Europa te reduceren, hospitalisaties te verminderen en zelfmanagement te verbeteren ¹⁰³. Dat doet EARIP door een gemeenschappelijke Europese onderzoeksagenda voor astma op te stellen voor de komende tien jaar. De nadruk ligt op de identificatie van mogelijke processen die de gezondheidsuitkomsten daadwerkelijk kunnen verbeteren en de patiënten effectief centraal plaatsen in het beleid en de behandeling van astma. Mogelijk komen hier kwaliteitsindicatoren uit voort.

Toetselementen

Een kwalitatief onderzoek uitgevoerd in Canada in 2008 ontwikkelde, op basis van literatuuronderzoek en toetsing aan een panel van experts, astmaspecifieke kwaliteitsindicatoren voor gebruik in de eerste lijn ¹⁰⁴. Er werden 45 astmagerelateerde performantie-indicatoren geformuleerd met in de top 15:

- aantal bezoeken voor astma aan de spoedgevallendienst in de laatste 12 maanden;
- aantal urgente huisbezoeken of consultaties in de laatste 12 maanden voor astma;
- % patiënten boven de 6 jaar met een voorgeschiedenis van een diagnose van astma en bij wie vanaf 12 jaar de diagnose van astma werd bevestigd door spirometrie, piekstroommetingen of metacholineprovocatietest;
- % patiënten met astma en een uitgeschreven astma-actieplan;
- kwaliteit van leven van de astmapatiënt;
- aantal dosissen kortwerkende β_2 -agonisten per week in de laatste 4 weken;
- aantal (of %) β_2 -agonistvrije dagen in de laatste 4 weken;
- % patiënten met astma die roken en die advies of ondersteuning kregen om te stoppen;
- % patiënten met astma-exacerbaties in de voorbije 12 maanden;
- % patiënten met astma die regelmatig hun inhalatietechniek tonen;
- aantal consultaties in de eerste lijn voor astma in de laatste 12 maanden;
- % patiënten met astma die een vaste zorgverlener hebben;
- ...

In 2019 gebeurde door het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE) een onderzoek naar de performantie van het gezondheidssysteem in België ¹⁰⁵. Hoge ziekenhuisopnamecijfers voor astma en voor complicaties bij

¹⁰³ Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, Łacwik P, et al. National and regional asthma programmes in Europe. *Eur Respir Rev* 2015;24:474-83.

¹⁰⁴ To T, Guttman A, Loughheed MD, Gershon AS, et al. Evidence-based performance indicators of primary care for asthma: a modified RAND appropriateness method. *Int J Qual Health Care* 2010;22(6):476-85.

¹⁰⁵ Devos C, Cordon A, Lefèvre M, Obyn C, et al. De performantie van het Belgische gezondheidssysteem – rapport 2019. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 313A. D/2019/10.273/32.

diabetes kunnen wijzen op een zwakke doeltreffendheid van de eerstelijnszorg, en op een gebrekkige coördinatie van de zorgcontinuïteit ¹⁰⁶. België zit rond het EU-15-gemiddelde voor beide aandoeningen met cijfers voor België: 30/100 000 inwoners, Vlaanderen en Wallonië: 29/100 000 inwoners en Brussel: 39/100 000 inwoners. Er is een verbetering merkbaar ten opzichte van voorgaande jaren. Het aantal ziekenhuisopnames voor astma is reeds een kwaliteitsindicator die gebruikt wordt voor onderzoek naar de performantie van het gezondheidssysteem.

Implementatie

Deze richtlijn wordt als korte samenvatting ter beschikking gesteld op ebpracticenet (www.ebpnet.be).

De inhoud van deze richtlijn zal door Domus Medica worden omgezet in een LOK-pakket voor de huisarts.

Een patiëntenversie van de samenvatting van deze richtlijn zal beschikbaar zijn op www.gezondheidenwetenschap.be (Nederlands) en www.infosanté.be (Frans).

Idealiter wordt de informatie in de bestaande infobrochures aangepast aan deze richtlijn. Deze richtlijn zal in ieder geval worden bezorgd aan de 'Allergie en astmakoepel'.

Totstandkoming

Auteurs

De eerste auteur van deze richtlijn is dr. Nicole Dekker, huisarts te Hoboken, onderzoeker aan de Universiteit Antwerpen en verantwoordelijk voor de inhoudelijke coördinatie binnen de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). De andere auteurs zijn:

- dr. Evy Lenaerts, huisarts te Aalst en voormalig lid van de Commissie Richtlijnen van Domus Medica. Zij schreef mee aan de eerste expertversie van de richtlijn en nam deel aan de tweede en de derde expertrondes;
- dr. Peter Dieleman, huisarts te Kontich en verbonden aan Domus Medica. Hij schreef mee aan de finale versie en gaf voornamelijk inhoudelijke feedback over de toepasbaarheid en aanvaardbaarheid;
- prof. dr. Ellie Oostveen, longfunctiespecialiste verbonden aan de dienst Longziekten van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA). Zij gaf

¹⁰⁶ OECD/EU Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD; 2018.

aanvullingen op de inhoud van de richtlijn, voornamelijk in verband met de diagnostische tests, zoals de longfunctietests en provocatietests;

- prof. dr. Geert Verleden, longspecialist, verbonden aan het Universitair Ziekenhuis Leuven (UZ Leuven). Hij onderschreef het volledige document en gaf belangrijke feedback op de inhoud van de aanbevelingen en de tekst;
- mevr. Jorien Laermans (PhD) en mevr. Vere Borra (PhD), beide onderzoekers aan Centrum voor Evidence-Based Practice (CEBaP) en lid van de expertisecel van WOREL. Zij verrichtten een literatuurzoektocht eind december 2018 en maart 2019 en deden de kwaliteitsbeoordeling van de geselecteerde onderzoeksartikels;
- mevr. Martine Goossens, redactioneel coördinator van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn, redigeerde de finale tekst.

De auteursgroep werd verder ondersteund door:

- prof. dr. Paul Van Royen, die de finale versie van de richtlijn doornam en feedback gaf m.b.t. de inhoud en de presentatie van de richtlijn;
- mevr. Ann Vantournhout, administratief coördinator van WOREL en wetenschappelijk medewerker Minerva, die in het kader van ADAPTE-procedure enkele richtlijnen met AGREE II beoordeelde.

Methodologie

Algemeen

Deze richtlijn werd ontwikkeld in opdracht van de Werkgroep Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). Een methodologisch verslag kan worden opgevraagd bij de WOREL.

Deze richtlijn is een herziening van een deel van de richtlijn 'Astma bij volwassenen' van Domus Medica uit 2003. Deze richtlijn kwam tot stand volgens het stramien voor de ontwikkeling van richtlijnen, dat in 2007 met de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en het Centre of Evidence-Based Medicine (CEBAM) werd overeengekomen en schriftelijk vastgelegd ¹⁰⁷.

Voor de herziening werd de Adapte-procedure toegepast ¹⁰⁸. Deze procedure omvat een aantal specifieke stappen:

¹⁰⁷ Chevalier P, De Sutter A, Dirven K, et al. Algemeen stramien voor de ontwikkeling van aanbevelingen van goede medische praktijkvoering. Berchem/Brussel: Domus Medica/SSMG; 2007.

¹⁰⁸ <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>

- systematisch zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan;
- nagaan of de inhoud (aanbevelingen) van de gevonden richtlijnen overeenstemt met de gestelde klinische vragen;
- nagaan of de wetenschappelijke onderbouwing en de aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen op methodologisch en klinisch vlak consistent zijn;
- nagaan of de aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen in de Belgische setting aanvaardbaar en toepasbaar zijn;
- selectief adapteren van de relevante aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen.

De andere stappen (bepalen van de klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts, eindgebruikers en patiënten, implementatie) verlopen volgens de ontwikkelingsprocedure van de novo-richtlijnen. Deze procedure werd vastgelegd in een handboek 'herziening richtlijnen eerste lijn' van de WOREL dat beschikbaar is via www.ebp-guidelines.be ¹⁰⁹.

Klinische vragen

De klinische vragen werden geformuleerd op basis van de oorspronkelijke richtlijn uit 2003.

Literatuuronderzoek

Richtlijnen

In oktober 2014 werd voor alle klinische vragen naar relevante richtlijnen gezocht (gepubliceerd vanaf september 2010) met de zoektermen 'Asthma' en 'Adults'. Enkel richtlijnen in het Nederlands en het Engels kwamen in aanmerking (de talen die de auteurs beheersten). De zoekstrategie was gericht op het vinden van internationale richtlijnen die een antwoord gaven op de klinische vragen met het oog op hun adaptatie naar de Belgische context. De in- en exclusiecriteria waren:

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
• relevante titel • verschenen tussen sept. 2009 en okt. 2014 • geschreven in het Engels of Nederlands • eerste lijn • transparante methodologie	• geen relevante titel • ouder dan 5 jaar • andere taal dan Engels of Nederlands • te enge scope, specialistisch • weinig transparante methodologie

Volgende databanken werden geraadpleegd: Guidelines International Network (GIN) (www.g-i-n.net), guidelinecentral (www.guidelinecentral.com),

¹⁰⁹ Dekker N, et al. Handboek Herziening richtlijnen eerste lijn van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn 2017, te raadplegen op ebp-guidelines.be

Trip-database (www.tripdatabase.com), Ebpracticenet (www.ebpracticenet.be), NGC (www.guideline.gov) en NHG (www.nhg.org).

Twee auteurs (ND en EL) zochten onafhankelijk van elkaar in verschillende richtlijndatabanken naar relevante richtlijnen. Ze identificeerden:

- 81 richtlijnen via GIN,
- 11 richtlijnen via NGC,
- 14 richtlijnen via guidelinecentral,
- 12 richtlijnen via de Trip-database,
- 4 richtlijnen via Ebpracticenet,
- 1 richtlijn via NHG.

Na eerste screening van de titel op relevantie en na verwijderen van dubbels behield EL 27 richtlijnen en ND 23 richtlijnen. Beide auteurs maakten vervolgens afzonderlijk een selectie van richtlijnen op basis van inhoud, toepassingsgebied en kwaliteit ervan. Zo selecteerde EL 4 en ND 2 richtlijnen, waarvan er 2 alsnog werden uitgesloten: één richtlijn voldeed niet aan de inclusiecriteria en een andere richtlijn dateerde van 2009. De methodologische kwaliteit van de resterende richtlijnen (4) werd beoordeeld aan de hand van het AGREE II-instrument. Dat gebeurde door ND en EL onafhankelijk van elkaar.

British guideline on the management of asthma	SIGN (UK)
An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations	American Thoracic Society and European Respiratory Society
Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults	Canadian Thoracic Society
Global Strategy for Asthma Management and Prevention	GINA

De richtlijn van de American Thoracic Society and European Respiratory Society werd al snel uitgesloten omdat de nadruk lag op management en niet op diagnose (buiten scope).

De gids van 'Global Initiative for Asthma' scoorde methodologisch niet goed. Er werd beslist om deze te excluderen voor de Adapte-procedure, maar gezien zijn internationaal belang wel te gebruiken als referentiedocument voor de onderbouwing.

De Canadese richtlijn werd uitgesloten omdat het een adaptatie betrof van de vorige SIGN-richtlijn en bijgevolg ouder was dan de nieuwe SIGN-richtlijn.

Uiteindelijk werd beslist om één extra richtlijn mee te nemen in de Adapte-procedure, met name:

- SIGN 141 British guideline on the management of asthma. A national guideline on the management of asthma. October 2014 - <http://sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>

Tijdens het ontwikkelingsproces, in maart 2015, publiceerde ook het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) een herziene versie van hun richtlijn:

- Smeele I, Barnhoorn MJM, Broekhuizen BDL, Chavannes NH, et al. NHG-Standaard astma bij volwassenen (derde herziening), maart 2015. Beschikbaar op: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/NHG-Standaard-astma-bij-volwassenen>.

Aangezien de Nederlandse context nauw aansluit bij de Belgische werd deze richtlijn als aanvulling gebruikt om de antwoorden op de klinische vragen te onderbouwen. Deze richtlijn werd naderhand ook beoordeeld aan de hand van het AGREE II-instrument.

Na de eerste validatieronde door Cebam werd op 21 september 2016 een nieuwe zoektocht ondernomen om bijkomende updates of richtlijnen te identificeren. Zowel van de richtlijn van SIGN als van de GINA-gids werden updates teruggevonden:

- SIGN 153 British guideline on the management of asthma. A national guideline on the management of asthma, 2016.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.

Eind september 2018 gebeurde een nieuwe zoektocht naar richtlijnen. Het 'National Institute of Health and Care Excellence' (NICE) publiceerde een richtlijn in november 2017. Deze werd niet meegenomen in de onderbouwing, omdat deze gebaseerd is op de richtlijn van SIGN en de GINA-gids, die we reeds hadden geselecteerd. Er werden recentere versies van de GINA-gids gevonden (2018):

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.

Deze laatste update hanteert de ACT-scores aangepast aan de nieuwe afkapwaarden.

Het NHG voorziet een update van hun richtlijn in 2019/2020. Er werd gevraagd om deze reeds op voorhand te mogen inkijken. Dat was niet mogelijk, maar samenwerking onder de vorm van een peer review en overleg over een aantal subaspecten van hun richtlijn wel.

Op 30 april 2019 gebeurde een laatste zoektocht naar meer recente richtlijnen. Inmiddels was een nieuwe versie van de 'pocket guide' van GINA (2019)

beschikbaar, met een powerpoint met toelichting bij de wijzigingen van 2019. Daarin staat dat GINA geen richtlijnen ontwikkelt, maar een geïntegreerde evidence-based strategie hanteert en focust op de implementatie ervan in de klinische praktijk. Voor zover ze niet was gewijzigd, werden de verwijzingen naar de vorige versies van de GINA-gids vervangen door de laatste versie:

- Global Initiative for Asthma. Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. A pocket guide for health professionals. Updated 2019.

Eind juli 2019 publiceerde SIGN een update van zijn richtlijn. Deze richtlijn werd ook beoordeeld aan de hand van het AGREE II-instrument. De verwijzingen naar de vorige versies van de SIGN-richtlijn die gedurende het ontwikkelingsproces werden gebruikt, werden vervangen door die naar de laatste versie:

- SIGN 153 British guideline on the management of asthma. A national guideline on the management of asthma July 2019. <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma.html> (laatst geraadpleegd op 29 september 2019).

Een laatste zoektocht op 29 september 2019 naar recente richtlijnen bracht geen nieuwe resultaten op.

Adapte-procedure en verdere onderbouwing

Per klinische vraag werden de aanbevelingen van de geselecteerde richtlijn geëxtraheerd. Er werd voor elke aanbeveling nagegaan of het onderliggende wetenschappelijk bewijs consistent was met de aanbeveling en correct werd geïnterpreteerd. De niveaus van bewijskracht werden bepaald of overgenomen en vergeleken met het wetenschappelijke bewijs. Ook de zoekstrategie werd gecontroleerd op consistentie.

Vanaf de laatste zoektocht van de geselecteerde richtlijnen werd gezocht naar nieuwe literatuur. Via een zoektocht in relevante Belgische bronnen en websites werd ook getoetst of de aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische context.

Alle gevonden informatie werd vervolgens vergeleken met de oorspronkelijke richtlijn. Op basis daarvan werd beslist welke aanbevelingen werden overgenomen of aangepast. Deze evaluatie, samen met een vergelijking met de meest recente literatuur, resulteerde in nieuwe samenvattingen van het wetenschappelijk bewijs (evidentietabellen) die als basis dienden voor het formuleren van nieuwe aanbevelingen.

Bijkomende literatuurzoektocht

Systematische reviews

❖ INCLUSIE- EN EXCLUSIECRITERIA

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
• 2009 – 2015 • Engels • systematische review • "human" • minimale criteria voor goede methodologische kwaliteit: ◦ door 2 onafhankelijke reviewers (search + data-extractie) ◦ in minstens 2 databanken gezocht ◦ overzicht van geïnccludeerde studies + karakteristieken ◦ kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies	• ouder dan 2009 • andere taal dan Engels • geen full text te vinden • geen minimale criteria voor goede methodologische kwaliteit

❖ ZOEKSTRATEGIE

<u>The Cochrane Library</u> 1. [mh asthma] OR asthma*:ti,ab,kw 2. [mh adult] OR adult*:ti,ab,kw 3. [mh "risk factors"] OR (risk NEXT factor*):ti,ab,kw OR risk*:ti,ab,kw OR [mh diagnosis] OR diagnos*:ti,ab,kw OR spiromet*:ti,ab,kw OR [mh "respiratory function tests"] OR ((lung OR respiratory) NEXT function*):ti,ab,kw OR [mh "diagnostic test, routine"] OR monitor*:ti,ab,kw OR control*:ti,ab,kw 4. 1-3 AND
<u>PubMed</u> asthma AND adult AND ("risk factor" OR diagnosis OR spirometry OR "respiratory function test" OR "diagnostic test" OR self-monitoring OR monitoring OR control)

❖ ZOEKTOCHT, OPBRENGST EN SELECTIE

Eerste zoektocht, juni 2019

De SIGN-richtlijn van 2014 includeerde studies gepubliceerd tot en met 2009. Op 6 juni 2017 werd gezocht in de Cochrane Library en Medline (via PubMed) naar systematische reviews over risicofactoren, diagnose en opvolging van astma bij volwassenen, gepubliceerd vanaf 1 januari 2010.

Aan de hand van de vastgelegde zoekstrategie kwam men op volgende opbrengst:

- voor de Cochrane Library: 103 Cochrane reviews en 19 DARE reviews.
- voor Medline: 407 potentieel relevante systematische reviews.

Na screening op titel werden er 46 systematische reviews behouden, na het lezen van het abstract 43 en na het lezen en beoordelen van de full text van de reviews uiteindelijk 24. Deze 24 systematische reviews werden vervolgens beoordeeld op kwaliteit. Na experttoetsing werden 3 minder relevante artikels geëxcludeerd.

Volgende (21) systematische reviews werden geïncludeerd:

- Nielsen M, Bårnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome--a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1443-54.
- Crocker S, Kinyota G, Dumitru G, Ligon CB, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2011;41(2 Suppl 1):S5-32
- Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, Friedman EE, et al. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(3):237-48.
- Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy--a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213(1):1-31.
- Sauni R, Verbeek JH, Uitti J, Jauhiainen M, et al. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD007897.
- Singh M, Jaiswal N. Dehumidifiers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD003563.
- Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(6):509-18.
- Campbell BE, Lodge CJ, Lowe AJ, Burgess JA, et al. Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015;45(4):744-57.
- Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, Powell P, et al.; Tobacco Control Committee of the European Respiratory Society. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150(1):164-79.
- Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, et al. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(6):606-19.
- Mu M, Ye S, Bai MJ, Liu GL, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014;23(6):511-9.
- Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD009339.
- Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy* 2014;7:105-21.

- Eves ND, Davidson WJ. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: respiratory disease. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36 Suppl 1:S80-100.
- Brigham EP, Kolahdooz F, Hansel N, Breyse PN, et al. Association between Western diet pattern and adult asthma: focused review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114(4):273-80.
- Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7): CD010085.
- Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41(4):482-9.
- Kew KM, Cates CJ. Remote versus face-to-face check-ups for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4):CD011715.
- Kew KM, Cates CJ. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD011714.
- Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD009296.
- Welsh EJ, Carr R. Pulse oximeters to self monitor oxygen saturation levels as part of a personalised asthma action plan for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD011584.

Tweede zoektocht, mei 2018

Op 9 mei 2018 gebeurde een nieuwe zoektocht naar recentere literatuur.

Aan de hand van de vastgelegde zoekstrategie kwam men op volgende opbrengst:

- voor de Cochrane Library: 14 Cochrane reviews en 19 DARE reviews.
- voor Medline: 65 potentieel relevante systematische reviews.

Na screening op titel werden er 4 systematische reviews behouden, na het lezen van het abstract 3 en na het lezen en beoordelen van de full text van de reviews uiteindelijk 3:

- Chen C, Xun P, Tsinovoi C, He K. Accumulated evidence on *Helicobacter pylori* infection and the risk of asthma: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(2):137-145.e2
- Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(6):1968-1981.e2.
- Bonini M, Usmani OS. Novel methods for device and adherence monitoring in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24(1):63-9.

Derde zoektocht, oktober 2018

Een zoektocht in oktober 2018 met dezelfde zoekstrategie gaf volgende opbrengst:

- voor de Cochrane Library: 6 Cochrane reviews.
- voor Medline: 31 potentieel relevante systematische reviews.

Na screening op titel werden er 6 systematische reviews behouden, na het lezen van het abstract 5 en de na het lezen en beoordelen van de full text van de reviews uiteindelijk 5. Na experttoetsing werd één review uit de selectie geëxcludeerd:

- Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, et al. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev* 2018;27(148):pii.170137.
- Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):120.
- Chongmelaxme B, Lee S, Dhippayom T, Saokaew S, et al. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):199-216.e11.
- Sano H, Tomita K, Sano A, Saeki S, et al. Accuracy of objective tests for diagnosing adult asthma in symptomatic patients: A systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis. *Allergol Int* 2019;68(2):191-8.

Vierde zoektocht, april 2019

De zoektocht op 26 april 2019 met dezelfde zoekstrategie gaf volgende resultaten:

- voor de Cochrane Library: 4 Cochrane reviews.
- voor Medline: 38 potentieel relevante systematische reviews.

Na screening op titel werden er 4 systematische reviews behouden, na het lezen van het abstract 4 en na het lezen en beoordelen van de full text van de reviews uiteindelijk 3:

- Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(5):613-25.
- Unni E, Gabriel S, Ariely R. A review of the use and effectiveness of digital health technologies in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(6):680-91.e1.
- Francisco CO, Bhatwadekar SA, Babineau J, Reid WD, et al. Effects of physical exercise training on nocturnal symptoms in asthma: systematic review. *PLoS ONE* 2018;13(10):e0204953.

Vijfde zoektocht, oktober 2019

De zoektocht op 9 oktober 2019 met dezelfde zoekstrategie gaf volgende resultaten:

- voor Cochrane Library: 3 Cochrane reviews.
- voor Medline: 41 systematische reviews.

Na screening op titel werden er 4 systematische reviews behouden, na het lezen van het abstract 4, na het lezen en beoordelen van de full text van de reviews uiteindelijk 2:

- Daines L, McLean S, Buelo A, Lewis S, et al. Systematic review of clinical prediction models to support the diagnosis of asthma in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019;29(1):19.
- Sano H, Tomita K, Sano A, Saeki S, et al. Accuracy of objective tests for diagnosing adult asthma in symptomatic patients: A systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis. *Allergol Int* 2019;68(2):191-8.

Deze veranderden niets aan de inhoud van de richtlijn of de aanbevelingen en werden in de onderbouwing toegevoegd.

Belgische context

Eerste zoektocht, mei 2015

In mei 2015 gebeurde een zoektocht naar relevante informatie over de Belgische context aan de hand van volgende in- en exclusiecriteria:

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
• 2009 – 2015 • relevantie voor diagnose en monitoring	• ouder dan 2009 • niet relevante info, info i.v.m. medicatie

Deze zoektocht leverde volgende resultaten op:

- Op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) (<https://www.kce.fgov.be>) werd met de zoekterm 'Astma' geen relevant rapport gevonden.
- Op de website van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) (<http://www.health.belgium.be>) werd een Evidence Based Nursing-richtlijn teruggevonden, maar deze gaf te weinig antwoorden op de klinische vragen en werd bijgevolg niet geselecteerd.
- De algemene zoekterm 'Astma' leverde in Minerva (www.minerva-ebm.be) 111 hits op, waarvan er 6 werden behouden op basis van titel en de vastgelegde inclusiecriteria. Uiteindelijk bleken er slechts 2 artikels mogelijk relevant. Ze werden niet geïncludeerd omdat ze te specifiek waren of een mogelijke selectiebias vertoonden en bovendien geen invloed hadden op de inhoud van onze richtlijn.

- Op de website van het Riziv (www.inami.fgov.be) werd informatie gevonden over 'een nieuwe dienst van de apotheker voor chronische astmapatiënten: het begeleidingsgesprek bij nieuwe medicatie (BNM)'. Deze informatie werd indirect meegenomen in de toelichting. Informatie in verband met de tegemoetkomingen voor patiënten met een ademhalingsziekte werd niet specifiek geselecteerd.
- Op de website BCFI (www.bcfi.be) vonden we geen bijkomende informatie.

Tweede zoektocht, september 2018

Bovenstaande websites werden eind september 2018 opnieuw doorzocht.

Deze zoektocht leverde volgende resultaten op:

- Via Minerva: Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al; Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. JAMA 2017;317:269-79. (<http://minerva-ebm.be/NL/Article/2139>). Deze studie werd meegenomen in de onderbouwing.
- Op de website van Riziv werd informatie gevonden over de begeleidingsgesprekken bij niet goed gecontroleerd astma. Dit werd meegenomen in de toelichting en onderbouwing.

Derde zoektocht, april 2019

Een zoektocht naar relevante informatie over de Belgische context gebeurde opnieuw op 30 april 2019.

Deze zoektocht leverde volgende resultaten op:

- Op de Riziv-website werden nieuwe infobrochures gevonden, gemaakt op basis van het Riziv-consensusrapport over het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij astma en COPD. Deze werden toegevoegd bij de patiënteninformatie.

Vierde zoektocht, september 2019

Een laatste zoektocht naar relevante informatie over de Belgische context gebeurde op 29 september 2019.

Er werd geen bijkomende informatie gevonden, behalve cijfers i.v.m. kwaliteitsindicatoren in een KCE-rapport.

- Devos C, Cordon A, Lefèvre M, Obyn C, et al. Performance of the Belgian health system - report 2019. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 313. D/2019/10.273/34.

Patiëntenbetrokkenheid

Op 1 oktober 2019 werd met de zoektermen 'asthma' en 'patient preferences' gezocht in PubMed.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
• free full text • relevantie • <5 jaar oud • review en systematische review • "humans" • eerste lijn • volwassenen	• geen full text • niet relevant • >5 jaar oud • andere dan review of systematische review • speed of andere setting • kinderen

Er werden 65 artikels gevonden. Op basis van de titel werden 20 artikels geselecteerd. Na het screenen van het abstract en het lezen en beoordelen van de full text werden 5 artikels behouden:

- Patel MR, Wheeler JR. Physician-patient communication on cost and affordability in asthma care. Who wants to talk about it and who is actually doing it. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(10):1538-44.
- Bereza BG, Troelsgaard Nielsen A, Valgardsson S, Hemels ME, et al. Patient preferences in severe COPD and asthma: a comprehensive literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:739-44.
- Svedsater H, Roberts J, Patel C, Macey J, et al. Life impact and treatment preferences of individuals with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: results from qualitative interviews and focus groups. *Adv Ther* 2017;34(6):1466-81.
- Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, Normansell R. Shared decision-making for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012330.
- Karamched KR, Hao W, Song PX, Carpenter L, et al. The impact of patient autonomy on older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(1):65-68.e1.

Experttoetsingen

Eerste experttoetsing

De tekst werd in 2015 voorgelegd aan experts (specialisten en huisartsen).

Enkel van volgende experts kregen we feedback:

- prof. dr. An De Sutter (huisarts),
- dr. Virginie Maes (huisarts),
- dr. Erik Kegels (huisarts).

Hun opmerkingen werden door auteursgroep overlopen; waar nodig werd de tekst aangepast.

Tweede experttoetsing

Na de eerste validatieronde in 2016 werd de procedure volledig opnieuw doorlopen. Dit resulteerde in grote veranderingen in de richtlijn waardoor deze opnieuw werd voorgelegd aan een groep experts tussen juli en november 2017. De betrokken experts waren:

- prof. dr. em Jan Ceuppens (allergoloog),
- prof. dr. An De Sutter (huisarts),
- dr. Jan Harm Keijzer (huisarts),
- dr. Evy Lenaerts (huisarts),
- prof. dr. Ellie Oostveen (longfunctiespecialiste),
- prof. dr. Geert Verleden (pneumoloog),
- PhD Vere Borra en PhD Jorien Laermans (methodologen).

De experts brachten volgende artikels aan:

- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, et al; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

Derde experttoetsing

Door de talrijke aanpassingen aan de richtlijn werd beslist om eind december 2018 de richtlijntekst opnieuw voor commentaar voor te leggen aan volgende experts:

- mevr. Christine Baelus (patiëntenvertegenwoordiger bij de 'Allergie en astmakoepel'),
- prof. dr. em. Jan Ceuppens (allergoloog),
- prof. dr. em. Wilfried De Backer (pneumoloog),
- dr. Jip De Jong (huisarts en richtlijnontwikkelaar bij NHG voor de richtlijn astma bij volwassenen),
- prof. dr. An De Sutter (huisarts),
- dr. Peter Dieleman (huisarts),
- dr. Jan Harm Keijzer (huisarts),
- dr. Evy Lenaerts (huisarts),
- prof. dr. Jean Muris (pneumoloog in Nederland, professor in Maastricht, lid van CAHAG (COPD en Astma Huisartsen Advies Groep)),
- prof. dr. Ellie Oostveen (longfunctiespecialiste),
- apr. Silas Rydant (apotheker verbonden aan de Koninklijke Apothekers Vereniging Antwerpen (KAVA)),
- prof. dr. Geert Verleden (pneumoloog).

Al hun commentaren werden opgelijst in een apart document en verwerkt. Waar nodig werd de richtlijntekst aangepast. De besluitvorming bij het opstellen van de aanbevelingen gebeurde volgens informele consensus.

Voorbeelden van aanpassingen aangebracht naar aanleiding van de expertcommentaren:

- meer specifieke beschrijving van de doelpopulatie, de doelgroep en het doel van de richtlijn;
- schrapping van bepaalde te specialistische onderdelen, zoals onder andere FeNo, genetica en specifieke informatie over mogelijke fenotypes;
- specificering van definities en verheldering van onduidelijkheden;
- hyperventilatie werd verlaten en vervangen door het begrip 'disfunctioneel ademen';
- ook vervuiling binnenshuis werd meegenomen;
- 'astmaopstoot' werd vervangen door de correctere term 'astma-exacerbatie';
- toevoeging m.b.t. overmatig SABA-gebruik en het oneigenlijke gebruik;
- alle onderbouwing uit de gebruikte richtlijnen werd opgezocht en toegevoegd;
- de RAST-tests werden vervangen door de nieuwere ImmunoCap-tests;
- toevoeging van informatie over de standaardisatie van de nieuwe GLI-referentiewaarden in de spirometriesystemen;
- toevoeging van leeftijdspecifieke spirometriewaarden en de impact ervan op de rigide 70%-regel;
- ..

Prof. dr. Ellie Oostveen en prof. dr. Geert Verleden werden voor hun inbreng mee opgenomen als auteur. Ook dr. Peter Dieleman (huisarts) werd als auteur opgenomen gezien zijn belangrijke bijdrage in de verdere afwerking van de richtlijn.

Voor indiening voor validatie werd de richtlijn door de auteurs nagelezen en inhoudelijk goedgekeurd. Daarna werd ze nog eens beoordeeld, namens de expertisecel van WOREL, door prof. dr. Paul Van Royen (methodologisch expert, huisarts) en mevrouw Martine Goossens (redactiecoördinator WOREL).

Belangenconflicten

De auteursgroep kon in alle onafhankelijkheid haar werk doen. Deze richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie, het Riziv.

Alle auteurs en experts verklaarden hun belangen. Deze documenten zijn op vraag beschikbaar bij de WOREL.

De auteurs en de geraadpleegde experts hebben geen banden met de farmaceutische industrie of andere belangengroepen. Mogelijke belangenconflicten bij de experts werden besproken in de auteursgroep en gaven geen aanleiding tot inhoudelijke conflicten.

Geen enkele auteur vermeldde belangenvermenging, tenzij intellectuele belangenvermenging in het onderzoeksdomein. Deze had geen invloed op de inhoud van deze richtlijn.

Dankwoord

De auteurs danken de collega's van het NHG voor het grondige nalezen van de richtlijn en hun constructieve commentaren.

Update en financiering

Voor deze richtlijn werd een literatuurzoektocht verricht tot en met september 2019.

De WOREL bepaalt dat een richtlijn na vijf jaar wordt herzien. De recente literatuur wordt dan onder de loep genomen en er wordt nagegaan in welke mate de aanbevelingen van de richtlijn nog geldig zijn.

Voor de herziening worden dezelfde zoektermen gebruikt als bij de totstandkoming van deze richtlijn. De herziening gebeurt op basis van een systematische literatuursearch (richtlijnen, systematische reviews en meta-analyses en zo nodig aanvullende RCT's en diagnostisch onderzoek) voor alle aanbevelingen. Zo nodig worden de aanbevelingen per klinische vraag aangepast.

Bijlage 1: Risicofactoren en uitlokkende factoren van astma

Er zijn heel wat mogelijke risicofactoren en uitlokkende factoren bekend voor astma (zie tabel 1, blz. 17).

Bij 'adult-onset' astma is de genetische voorbeschikking of predispositie minder duidelijk dan bij 'childhood-onset' astma. Bij adult-onset astma komt atopie niet vaker voor dan in de algemene bevolking.

Het in kaart brengen van risicofactoren kan een invloed hebben op de ontwikkeling van astma en op het beleid in verband met vermijdbare uitlokkende factoren.

Voorbeschikkende factoren

❖ PERSOONLIJKE OF FAMILIALE VOORGESCHIEDENIS VAN ATOPIE

Een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van atopie is geassocieerd met een verhoogde kans op astma. Een persoonlijke voorgeschiedenis van atopie is geassocieerd met persisterend astma in de puberteit en op volwassen leeftijd.

Atopie

De SIGN 2019 ⁹ baseert zich hiervoor op observationele studies. Een anamnese waarbij andere atopische aandoeningen opduiken, zoals eczema of rinitis, verhoogt de kans op astma. Positieve tests op atopie maken astma waarschijnlijker. Een verhoogd specifiek IgE-antigen voor tarwe, eiwit of inhalatieallergenen, zoals huisstofmijt of kattenepitheel, kan astma in de kindertijd voorspellen¹¹⁰. Ook gedurende de puberteit is atopische dermatitis en atopische rinitis sterk geassocieerd met persisterend astma ¹¹¹.

¹¹⁰

- Kotaniemi-Syrj nen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, et al. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111(3):e255-61.
- Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, et al. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19(4):419-24.

¹¹¹

- Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, et al. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(3):269-75.
- Duse M, Donato F, Porteri V, Pirali F, et al. High prevalence of atopy, but not of asthma, among children in an industrialized area in North Italy: the role of familial and environmental factors--a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(3):201-8.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft op basis van een observationele studie aan dat kinderen met persisterend astma ook op volwassen leeftijd een beperktere longfunctie kunnen behouden ¹¹².

Familiale voorgeschiedenis

De SIGN-richtlijn ⁹ baseert zich op observationele studies. Een positieve familiale anamnese voor atopie is de best gedefinieerde risicofactor voor astma bij kinderen. De sterkste associatie is deze met maternele atopie tijdens de kindertijd ¹¹³.

❖ GESLACHT

Vrouw-zijn is een risicofactor voor het persisteren van astma op volwassen leeftijd en voor ziekenhuisopnames.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ baseert zich op observationele studies en geeft aan dat astma vanaf de adolescentie meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen.

-
- Del-Rio-Navarro B, Berber A, Blandon-Vijil V, Ramirez-Aguilar M, et al. Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood survey. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(4):325-33.
 - Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, et al. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11- year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005;40(4):316-23.

¹¹² Uit de GINA-gids 2019:

- McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.

¹¹³

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, et al. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75(5):392-8.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):587-93.
- Rona RJ, Duran-Tauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4): 454-60.
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1617-22.

Vrouw-zijn is een risicofactor voor het persisteren van astma op volwassen leeftijd (jongvolwassene of volwassene ¹¹⁴), terwijl astma bij jongens na de adolescentie vaak verdwijnt ¹¹⁵.

De meest recente GINA-gids van 2019 ¹⁸ baseert zich op observationele studies ¹¹⁶, evenwel zonder kwaliteitsbeoordeling, en geeft bovendien aan dat het

¹¹⁴

- Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):206-11.
- Toelle BG, Xuan W, Peat JK, Marks GB. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 2004;23(1):66-70.

¹¹⁵

- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
- Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994;309(6947):90-3.
- Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):206-11.
- Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992;47(7): 537-42.
- Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 2):S65-72.
- Blair H. Natural history of childhood asthma. 20- year follow-up. *Arch Dis Child* 1977;52(8):613-9.
- Johnstone DE. A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am J Dis Child* 1968;115(2):213-6.
- Laor A, Cohen L, Danon YL. Effects of time, sex, ethnic origin, and area of residence on prevalence of asthma in Israeli adolescents. *BMJ* 1993;307(6908):841-4.
- Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58(7):561-6.
- Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993;306(6889):1386-90.
- Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980;280(6229):1397-400.
- Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, et al. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991;302(6785):1116-8.
- Roorda RJ. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. *Thorax* 1996;51(Suppl 1):S7-12.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, et al. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75(5):392-8.
- Sherman CB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, et al. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epidemiol* 1990;132(1):83-95.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95(4):500-5.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):587-93.

¹¹⁶ Uit de GINA-gids 2019:

vrouwelijke geslacht een risicofactor is voor ziekenhuisopname. De leeftijd waarop astma zich voor het eerst manifesteert (in de kindertijd) ligt lager bij jongens dan bij meisjes. Deze observationele studie vermeldt tevens een groter risico op ziekenhuisopname bij ouderen en niet-blanke personen.

Andere risicofactoren of uitlokkende factoren

De oorspronkelijke Domus Medica-richtlijn vermeldt bij de onderbouwing van de niet-medicamenteuze behandeling van astma, op basis van de toenmalige GINA-consensustekst, dat blootstelling aan tabaksrook, verbrandings- en uitlaatgassen en virale infecties uitlokkende factoren kunnen zijn. Men vermijdt deze blootstelling het best zo veel en zo goed mogelijk.

Een systematische review van goede kwaliteit uit 2011 onderzocht de doeltreffendheid van 'home-based multitrigger' interventies (gericht op uitlokkende factoren in de thuisomgeving) op het verminderen van astmagerelateerde morbiditeit ¹¹⁷. De meest voorkomende uitlokkende omgevingsfactoren aangehaald in deze review zijn: huisstofmijt, huisdieren, kakkerlakken, knaagdieren, schimmels en irritantia, zoals tabaksrook en luchtvervuiling binnenshuis. De resultaten waren echter inconsistent.

❖ BEROEPSGEBONDEN BLOOTSTELLING AAN STOFFEN/PRODUCTEN (BV. ZWAVELDIOXIDE)

Beroepsgebonden blootstelling aan bepaalde producten of stoffen kan beroepsgebonden astma induceren of een astma-exacerbatie uitlokken.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ baseert zich op een observationele studie die besluit dat beroepsgebonden blootstelling aan allergenen of irritantia een groot aandeel inneemt van de incidentie van astma bij volwassenen ¹¹⁸.

Zowel de SIGN-richtlijn van 2019 als de GINA-gids van 2019 ¹⁸ geven aan dat beroepsgebonden astma:

-
- Pollack CV, Pollack ES, Baren JM, Smith SR, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:934-40.
 - Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, Stenstrom R, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Can Respir J* 2010;17:25-30.

¹¹⁷ Crocker DD, Kinyota G, Dumitru GG, Ligon CB, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2011;41(2 Suppl 1):S5-32.

¹¹⁸ Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370:336-41.

- kan worden geïnduceerd door de sensibilisatie aan (inhalatie)allergenen, waarbij een immunologische basis (al dan niet-IgE gemedieerd) mogelijk een rol speelt en de symptomen slechts optreden na een latente periode van blootstelling ¹¹⁹;
- ook kan worden uitgelokt door irritantia, zonder immunologische sensibilisatie, met mogelijk een langdurig interval tussen de blootstelling en de ontwikkeling van klinische symptomen (*buiten bestek van deze richtlijn*).

De NHG-Standaard van 2015 ¹⁶ baseert zich op een observationele studie (n=7 077 werkende volwassenen) die de relatie onderzocht tussen blootstelling aan beroepsallergenen en astmacontrole ¹²⁰. Er was een verhoogd risico op slechte astmacontrole in geval van blootstelling in de laatste 12 maanden (OR 1,60; 95% BI 1,0 tot 2,4) en in de laatste 10 jaar (OR 1,7; 95% BI 1,2 tot 2,5). De associatie was sterker bij allergenen met een laag moleculair gewicht, bij schoonmaakmiddelen en bij een meer langdurige blootstelling.

In specifieke gevallen kan beroepsgebonden blootstelling aan bepaalde producten of stoffen aanleiding geven tot een beroepsziekte. De website van het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's geeft meer informatie over de beroepsziekten en de agentia die hiertoe aanleiding kunnen geven ¹²¹.

❖ AEROALLERGENEN (HUISSTOFMIJT, DIERENEPITHEEL, SCHIMMELS, POLLEN)

Aeroallergenen kunnen een risicofactor en een uitlokkende factor zijn voor astma.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ baseert zich op een observationele studie die aeroallergenen onderzocht als uitlokkende factor ¹²². Epidemieën van ernstige acute astma-exacerbaties kunnen plots ontstaan. Dit staat beschreven in

¹¹⁹ Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.

¹²⁰ Le Moual N, Carsin A, Siroux V, Radon K, et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the ECRHS II. *Eur Respir J* 2014;43(2):374-86.

¹²¹ FEDRIS: <http://www.fedris.be/nl/professional/lijsten-van-ziekten>

¹²² Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.

observationele studies m.b.t. lente-onweer ¹²³ en pollen of schimmels of sojaboonstofdeeltjes ¹²⁴.

❖ HUISSTOFMIJT

Blootstelling aan huisstofmijt is een vaak voorkomende risicofactor en uitlokkende factor voor astma. De mate van blootstelling aan huisstofmijt is gecorreleerd met astmasymptomen, longfunctie en nood aan medicatie.

De oorspronkelijke Domus Medica-richtlijn baseerde zich (voor de niet-medicamenteuze aanpak) op twee systematische reviews (van 2002) van de Cochrane Collaboration die aantoonde dat het saneren van de woning voor huisstofmijt omstreden is ¹²⁵.

De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ baseert zich (voor de niet-medicamenteuze aanpak) op een RCT bij schoolgaande kinderen en observationele studies. De blootstelling aan een hoge dosis huisstofmijtallergeen tijdens de vroege kinderjaren is geassocieerd met een verhoogde kans op sensitisatie op de leeftijd van 3 tot 7 jaar ¹²⁶, wat een belangrijke risicofactor is voor de ontwikkeling van astma ¹²⁷. Allergische sensitisatie komt vaak voor bij mensen

¹²³ Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Abramson MJ, et al. Stormy weather: a retrospective analysis of demand for emergency medical services during epidemic thunderstorm asthma. *BMJ* 2017;359:j5636.

¹²⁴ Anto JM, Sunyer J, Reed CE, Sabria J, et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 1993;329:1760-3.

¹²⁵

- Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001187.
- Campbell F, Jones K. Feather vs. non-feather bedding for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002154.

¹²⁶ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):763-9.

¹²⁷ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(5):329-36.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356(9239):1392-7.
- Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004;59(10):855-61.

met astma, en blootstelling hieraan tijdens de vroege kinderjaren kan een uitlokkende factor zijn ¹²⁸.

❖ HUIDDIEREN (DIERENEPITHEEL)

Dierallergenen zijn een uitlokkende factor voor astma.

De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ baseert zich op observationele studies met tegenstrijdige resultaten m.b.t. een mogelijke associatie tussen de blootstelling aan huisdieren en astma ¹²⁹. De conclusie is dat (huis)dierallergenen een uitlokkende factor kunnen zijn van astmasymptomen, maar dat er geen aantoonbaar verband is. Observationele studies en een RCT geven tegenstrijdige informatie aangaande het verwijderen van huisdieren ¹³⁰.

¹²⁸ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58(6):489-93.
- Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323(8):502-7.
- Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004;59(10):855-61.

¹²⁹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Ertinan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008;63(7):857-64.
- Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:176484.
- Chen C, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy- -a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213(1):1-31.
- Lødrup-Carlsen KC, Roll S, Carlsen K, Mowinckel P, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS ONE* 2012;7(8):e43214.

¹³⁰ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- 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(4):730-4.
- Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, et al. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):115-20.
- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357(9258):752-6.
- Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens Tet al. Effectiveness of indoor allergen reduction in the management of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;13:13.

Een systematische review uit 2010 van minder goede methodologische kwaliteit en met een groot risico op bias onderzocht de rol van katten en honden in de ontwikkeling van astma en allergie ¹³¹. Er wordt geconcludeerd dat de resultaten heterogeen en niet eenduidig zijn en er bijgevolg geen uitspraken kunnen worden gedaan over het nut van het vermijden van deze huisdieren om astma en allergie te voorkomen.

❖ SCHIMMELS

De aanwezigheid binnenshuis van schimmels is een uitlokkende factor van astma en geeft aanleiding tot meer hospitalisaties en een verhoogde mortaliteit.

De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ geeft op basis van een systematische review van observationele studies aan dat de blootstelling aan schimmels sterk geassocieerd is met hospitalisaties en verhoogde mortaliteit door astma ¹³². Er werden geen studies gevonden die het verwijderen van schimmels in het kader van astmacontrole onderzochten.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ komt op basis van observationele studies tot het besluit dat het aantal schimmelsporen het best kan worden gereduceerd door de verwijdering of sanering van schimmelrijke objecten ¹³³. Aircotoestellen en ontvochtigers kunnen worden gebruikt om het vocht met 50% te verminderen en om grote sporen te filteren. Airco en goede raamisolatie is anderzijds ook geassocieerd met een verhoogde concentratie van schimmels en huisstofmijt.

Een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2015 concludeerde dat er weinig kwaliteitsvolle studies zijn die aantonen dat het schimmelvrij maken van woningen en werkplaatsen (renovatie tot schoonmaken) aanleiding geeft tot het verminderen van astmasymptomen en

¹³¹ Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy—a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213(1):1-31.

¹³² Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in the management of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;13:13.

¹³³ Uit de GINA-gids 2019:

- Denning DW, O'Driscoll B R, Hogaboam CM, Bowyer P, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615-26.
- Hirsch T, Hering M, Burkner K, Hirsch D, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. *Allergy* 2000;55:79-83.

respiratoire infecties, vergeleken met geen interventie ¹³⁴. Het renoveren van woningen verminderde wel de astmagerelateerde klachten (o.a. wheezing) bij volwassenen (OR 0,64; 95% BI 0,55- 0,75) (twee studies van matige kwaliteit). Er is hieromtrent echter nood aan meer en kwaliteitsvoller onderzoek.

Een systematische review van de Cochrane Collaboration vond weinig bewijs voor het gebruik van ontvochtigers bij chronisch astma ¹³⁵. Ook hier is meer onderzoek nodig.

Een systematische review van goede kwaliteit suggereert op basis van observationele studies dat er voldoende bewijs is van een oorzakelijk verband bij kinderen tussen de blootstelling aan schimmels binnenshuis en een astma-exacerbatie ¹³⁶. Daarnaast is er voldoende bewijs van een associatie bij volwassenen tussen astma/allergische rinitis en werkgerelateerde blootstelling aan schimmels en vocht in gebouwen.

❖ POLLEN

Pollen kunnen een uitlokkende factor zijn voor astma.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft aan op basis van een systematische review met meta-analyse van RCT's ¹³⁷ dat pollen een uitlokker kunnen zijn van astma.

❖ VOEDSELALLERGIE

Voedselallergie kan een uitlokkende factor zijn voor astma-exacerbaties.

¹³⁴ Sauni R, Verbeek JH, Uitti J, Jauhiainen M, et al. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD007897.

¹³⁵ Singh M, Jaiswal N. Dehumidifiers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD003563.

¹³⁶ Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, et al. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev* 2018;27:170137.

¹³⁷ Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, Katelaris CH, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2018;73:1632-41.

De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ baseert zich hiervoor op observationele studies ¹³⁸. Sensitisatie voor voeding, voornamelijk eieren, gaat vaak vooraf aan de sensitisatie voor inhalatieallergenen en de ontwikkeling van astma.

De GINA-gids uit 2019 ¹⁸ geeft aan dat een voedselallergie zeer zelden aanleiding geeft tot astmasymptomen (<2% van de mensen met astma).

Observationeel onderzoek toont aan dat een voedselallergie bij mensen met een bevestigde voedselgeïnduceerde allergische reactie (anafylaxis) en astma kan leiden tot een ernstige of zelfs fatale afloop ¹³⁹.

Blootstelling aan voedselallergenen (melk, pinda-noten,..) tijdens de zwangerschap zou geassocieerd zijn met een verminderd risico op astma bij het nog ongebooren kind ¹⁴⁰.

❖ MICROBIEEL EFFECT

Het is onduidelijk of bepaalde microbiële omgevingen kunnen beschermen tegen de ontwikkeling van atopie (en astma) of eerder een uitlokkende factor kunnen zijn.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ stelt op basis van de hygiënehypothese en van grote, epidemiologische studies ¹⁴¹ dat vroege blootstelling aan microbiële producten allergische reacties zouden kunnen uitschakelen en bijgevolg astma tegengaan.

¹³⁸ Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(2):103-11.

¹³⁹ Uit de GINA-gids 2019:

- Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.

¹⁴⁰ Vance GH, Grimshaw KE, Briggs R, Lewis SA, al. Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy* 2004;34(12):1855-61.

¹⁴¹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Holt PG, Sly PD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(2):53-8.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55(Suppl 1):S2-10.

Kleine studies met risico op bias suggereren dat probiotica een invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van atopie, hoewel onduidelijk is hoe ¹⁴².

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ suggereert op basis van de hygiëne-, microflora- en biodiversiteitshypothese dat de interactie tussen mensen en de microbiële flora mogelijk beschermend kan zijn op de ontwikkeling van astma. Kinderen die opgroeien op een boerderij met stallen en die rauwe melk drinken, hebben een lager risico op astma. Zij worden blootgesteld aan hoge aantallen bacteriële liposaccharide-endotoxines. Kinderen met meer dan twee katten of honden in huis, hebben minder risico om een allergie te ontwikkelen dan kinderen zonder katten of honden. Ook de blootstelling bij de geboorte aan maternale vaginale microflora resulteert in een lager risico op astma in vergelijking met kinderen geboren via een keizersnede.

Een systematische review uit 2017 met meta-analyse van goede kwaliteit onderzocht 24 studies en vond een omgekeerde associatie voor het risico op astma bij een CagA-positieve *H. Pylori*-infectie (seropositiviteit is immers een uiting van minder goede hygiëne) ¹⁴³.

Een systematische review uit 2012 van lage kwaliteit en met een hoog risico op bias onderzocht de invloed van een boerderijomgeving ('farming environments') in de kindertijd op wheezing en astma ¹⁴⁴. Het resultaat was echter niet eenduidig waardoor geen conclusies kunnen worden getrokken.

Een andere systematische review uit 2015 van minder goede kwaliteit en met een hoog risico op bias onderzocht de invloed van een boerderijomgeving op atopie (via de bepaling van totaal IgE, specifiek IgE en huidtests) ¹⁴⁵. Het is echter onduidelijk wat men precies bedoelt met blootstelling aan 'farming'. Er zou een beschermend effect zijn op het ontwikkelen van atopie bij kinderen. We beschikken over te weinig wetenschappelijk bewijs om uitspraken te doen over de invloed van 'farming' op de ontwikkeling van allergie bij volwassenen.

¹⁴² Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076-9.
- Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006;91(10):814-9.

¹⁴³ Chen C, Xun P, Tsinoi C, He K. Accumulated evidence on *Helicobacter pylori* infection and the risk of asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(2):137-145.e2.

¹⁴⁴ Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(6):509-18.

¹⁴⁵ Campbell BE, Lodge CJ, Lowe AJ, Burgess JA, et al. Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015;45(4):744-57. 9

❖ (ACTIEF EN PASSIEF) ROKEN

Observationeel onderzoek toont aan dat actief en passief roken belangrijke risicofactoren zijn voor het ontstaan van astma op volwassen leeftijd. Roken heeft negatieve effecten op de astmacontrole, de kwaliteit van leven, de longfunctie, de (nood aan relievertherapie bij) acute astma-exacerbaties, de langetermijncontrole met ICS, ziekenhuisopname en vroegtijdige sterfte.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ geeft aan dat roken tijdens de zwangerschap het meeste impact heeft op jonge kinderen; passief roken heeft daarentegen een grotere invloed op het ontstaan van astma bij oudere kinderen. Volgens observationele studies is de blootstelling aan tabaksrook in de vroege kinderjaren geassocieerd met astma op latere leeftijd ¹⁴⁶. Dat is mogelijk het gevolg van de interactie met genetische polymorfismen die de werking van antioxidanten beïnvloeden.

Observationele studies tonen aan dat actieve of passieve blootstelling aan roken negatieve effecten heeft op de kwaliteit van leven, de longfunctie, de nood aan relievertherapie bij acute astma-exacerbaties en de langetermijncontrole met ICS ¹⁴⁷.

Beginnen roken tijdens de pubertijd verhoogt het risico op astma. Een studie vond een verdubbeling van het risico op de ontwikkeling van astma na 6 jaar bij kinderen van 14 jaar die beginnen te roken ¹⁴⁸.

¹⁴⁶ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127(2):502-8.
- Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94(1):136-40.
- Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, et al. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004;59(7):569-73.

¹⁴⁷ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, Thomson LJ, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226-30.
- Ehrlich R, Jordaan E, Du Toit D, Potter P, et al. Household smoking and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Asthma* 2001;38(3):239-51.
- Gallefoss F, Bakke PS. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? *Patient Educ Couns* 2003;49(1):91-7.
- Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2002;122(2):409-15.

¹⁴⁸ Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, Hansen HS, et al. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000;117(5):1330-5.

Ook de GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft op basis van een observationele studie aan dat actief roken geassocieerd is met een verhoogd risico op slechte astmacontrole, ziekenhuisopname en vroegtijdige sterfte door astma ¹⁴⁹. Roken zorgt voor een vermindering van de longfunctie en kan aanleiding geven tot COPD. Ook heeft roken een negatief effect op de werkzaamheid van ICS. Op basis van een systematische review blijkt overigens dat roken een uitlokkende factor is ¹⁵⁰.

Een systematische review uit 2016 met meta-analyse van methodologisch matige kwaliteit onderzocht de invloed van roken op het ademhalingsstelsel ¹⁵¹. Volwassenen die roken of hebben gerookt, hebben een RR van 1,61 (95% BI 1,07-2,42) (8 studies) voor het ontwikkelen van astma en een RR van 1,71 (95% BI 1,48-1,97) (1 studie) voor toekomstige astma-exacerbaties.

❖ LUCHTWEGINFECTIES (IN HET BIJZONDER RSV)

Voornamelijk bovensteluchtweginfecties kunnen een uitlokkende factor zijn voor astma.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ geeft op basis van een RCT over de invloed van antibiotica bij astma aan dat luchtweginfecties, voornamelijk virale bovensteluchtweginfecties, een uitlokkende factor kunnen zijn en dat de invloed van bacteriële infecties bij astma wordt overschat. Ook de GINA-gids van 2019 ¹⁸ baseert zich hiervoor op een review ¹⁵².

Op basis van de opmerkingen van experts werd RSV en rinovirus toegevoegd.

❖ LUCHTVERVUILING (FIJN STOF)

¹⁴⁹ Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90.

¹⁵⁰ Uit de GINA-gids 2019:

- Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.

¹⁵¹ Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, Powell P, et al; Tobacco Control Committee of the European Respiratory Society. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150(1):164-79.

¹⁵² Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1178-87.

Luchtvervuiling (binnens- en buitenshuis) kan acute astma-aanvallen uitlokken en chronisch astma verergeren.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ geeft aan dat uit meerdere observationele studies blijkt dat luchtvervuiling acute astma-aanvallen kan uitlokken of chronisch astma kan verergeren ¹⁵³. Observationele studies tonen aan dat verschillende bestanddelen van pollutie de impact van inhalatieallergenen bij patiënten met astma kunnen vergroten ¹⁵⁴. Andere observationele studies vonden een associatie tussen de verergering van astmasymptomen bij jonge kinderen (gemiddelde leeftijd ≤9 jaar) en de blootstelling aan luchtvervuiling, inclusief fijn stof, stikstofdioxide, zwaveldioxide en ozon ¹⁵⁵. Het effect van luchtvervuiling op astmasymptomen lijkt echter kleiner te zijn dan het effect van de blootstelling aan infectieuze agentia of allergenen.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft op basis van enkele studies aan dat luchtvervuiling een uitlokkende factor kan zijn ¹⁵⁶. Volgens een systematische review met meta-analyse van observationele studies is er een significante associatie tussen luchtvervuiling, zoals ozon, stikstofdioxide, zure gasen en fijn

¹⁵³ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Department of Health, Committee on the Medical Effects of Air Pollutants. Asthma and outdoor air pollution. London: HMSO; 1995.
- Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, et al. Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalisation in children: a bi-directional case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(1):50-5.

¹⁵⁴ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, et al. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344(8938):1668-71.
- Molfino NA, Wright SC, Katz I, Tarlo S, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991;338(8761):199-203.

¹⁵⁵ Dick S, Doust E, Cowie H, Ayres JG, et al. Associations between environmental exposures and asthma control and exacerbations in young children: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4(2):e003827.

¹⁵⁶ Uit de GINA-gids 2019:

- Lim H, Kwon HJ, Lim JA, Choi JH, et al. Short-term effect of fine particulate matter on children's hospital admissions and emergency department visits for asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:205-19.
- Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.
- Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, et al. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: a classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017;132:1-8.

stof, en astmasymptomen of een astma-exacerbatie, met een invloed op het aantal ziekenhuisopnames en raadplegingen op de spoedafdeling ¹⁵⁷.

De resultaten van een review van observationele studies van methodologisch minder goede kwaliteit (grote heterogeniteit van de studies) zijn niet eenduidig m.b.t. de associatie tussen luchtvervuiling door uitlaatgassen en astma bij volwassenen ¹⁵⁸. Meer gestandaardiseerd onderzoek is nodig.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ stelt op basis van een systematische review dat studies die het vermijden van individuele aeroallergenen binnenshuis onderzochten, weinig tot geen effect hadden op de astmacontrole ¹⁵⁹.

Een systematische review van de Cochrane Collaboration concludeert dat er meer onderzoek nodig is naar het gebruik van mechanische ventilatiesystemen en hun mogelijke invloed op huisstofmijt, schimmels en aeroallergenen binnenshuis ¹⁶⁰.

Interventies in verband met luchtvervuiling binnenshuis en hun effect op astma moeten verder worden onderzocht ¹⁶¹.

De GINA-gids 2019 ¹⁸ geeft op basis van observationele studies aan dat stikstofoxiden, koolstofmonoxide, koolstofdioxine, formaldehyde en 'biologicals' (endotoxines) aanleiding kunnen geven tot ernstige luchtvervuiling binnenshuis met een impact op het ademhalingsstelsel ¹⁶². Een

¹⁵⁷ Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.

¹⁵⁸ Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, et al. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(6):606-19.

¹⁵⁹ Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in the management of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;13:13.

¹⁶⁰ Singh M, Jaiswal N. Dehumidifiers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD003563.

¹⁶¹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Norbäck D, Björnsson E, Janson C, Widstrom J, et al. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995;52(6):388-95.
- Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994;344(8939-40):1733-6.

¹⁶² Uit de GINA-gids 2019:

- Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:167-72.

RCT geeft aan dat interventies op mogelijke vervuilingsbronnen, zoals een betere verwarming, de astmasymptomen bij kinderen significant kunnen verminderen, met minder als gevolg minder afwezigheden op school, minder gebruik van zorgdiensten en minder apotheekbezoeken ¹⁶³.

¹⁶³ Uit de GINA-gids 2019:

- Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, Gillespie-Bennett J, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1411.

Een laag geboortegewicht heeft een invloed op de ontwikkeling van astma bij kinderen en volwassenen.

De SIGN-richtlijn (2019) ⁹ suggereert een verband tussen een hoog geboortegewicht ($\geq 3,8$ kg) en een iets hoger risico op astma (RR 1,2; 95% BI 1,1-1,3) en baseert zich hiervoor op een meta-analyse van observationele studies van minder goede kwaliteit (er gebeurde immers geen correctie voor confounders) ¹⁶⁴. Het is onduidelijk welk mechanisme hier aan de basis ligt. Er wordt tevens een verband gesuggereerd tussen een zeer laag geboortegewicht en een grotere kans op chronische hoest, wheezing en astma in de puberteit ¹⁶⁵.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft, op basis van een meta-analyse van observationele studies, aan dat een laag geboortegewicht (pooled OR 1,32; 95% BI 1,07-1,62) en vroeggeboorte (pooled OR 1,34; 95% BI 1,15-1,57) risicofactoren zijn voor astma op kinderleeftijd ¹⁶⁶.

Een systematische review uit 2014 van relatief goede kwaliteit, gebaseerd op 18 observationele studies (n=90 000), onderzocht de invloed van geboortegewicht op het risico op astma ¹⁶⁷. Een laag geboortegewicht (<2,5 kg) zou, in vergelijking met een geboortegewicht >2,5 kg (OR 1,28; 95% BI 1,09-1,50; p <0,05) en een geboortegewicht tussen 2,5-4,0 kg (OR 1,34; 95% BI 1,13-1,60; p <0,05), het risico op astma bij kinderen verhogen. Een laag geboortegewicht, in vergelijking met een geboortegewicht >2,5 kg (OR 1,25; 95% BI 1,12-1,39; p <0,05) en een geboortegewicht tussen 2,5-4,0 kg (OR 1,25; 95% BI 1,12-1,40; p <0,05) verhoogt het risico op astma bij volwassenen. In tegenstelling tot wat de SIGN-richtlijn stelt, bleek in een grotere observationele studie een hoog geboortegewicht (>4 kg) niet geassocieerd te zijn met een

¹⁶⁴ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2003;88(2):135-8.
- Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-9.

¹⁶⁵ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2003;88(2):135-8.

¹⁶⁶ den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Anessi-Maesano I, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: a meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1026-35.

¹⁶⁷ Mu M, Ye S, Bai MJ, Liu GL, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014;23(6):511-9.

risico op astma, hoewel OR en RR niet vergelijkbaar zijn.

❖ DISFUNCTIONEEL ADEMEN/STRESS

Disfunctioneel ademen kan worden verward met astma en daardoor een impact hebben op het oneigenlijke gebruik van inhalatiemedicatie. Stress in de sociale omgeving is geassocieerd met de ontwikkeling van astma.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ waarschuwt dat disfunctioneel ademen (o.a. psychogeen hoesten en hyperventilatie) kan worden verward met astma en aanleiding kan geven tot een overconsumptie van inhalatiemedicatie.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft, op basis van een observationele studie, aan dat stress een astma-exacerbatie kan uitlokken bij kinderen en volwassenen ¹⁶⁸. Observationele studies tonen aan dat hyperventilatie bij lachen, huilen, woede en angst aanleiding kan geven tot een luchtwegvernauwing en paniekaanvallen ^{169, 170}. Astma is geen psychosomatische aandoening, maar de therapietrouw kan in geval van stress iets minder goed zijn.

Op basis van een observationele case-controlestudie stelt de GINA-gids van 2019 dat psychosociale problemen astma kunnen uitlokken ¹⁷¹. Vier factoren bleken geassocieerd met een verhoogd risico op vroegtijdige dood (psychose, alcohol/drugmisbruik, financiële of werkgerelateerde problemen, leermoeilijkheden).

¹⁶⁸ Uit de GINA-gids 2019:

- Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. *Patient Educ Couns* 2011;82:11-9.

¹⁶⁹ Uit de GINA-gids:

- Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999;29:1359-66.
- Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356:982-7.

¹⁷⁰ Uit de GINA-gids:

- Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993;30:5-21.
- Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits. *Behav Modif* 1999;23(2):217-33.

¹⁷¹ Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002;57:1034-9.

❖ AANDOENINGEN VAN DE BOVENSTE LUCHTWEGEN (CHRONISCHE (RINO)SINUSITIS, NASALE POLYPOSIS)

Aandoeningen van de bovenste luchtwegen zijn geassocieerd met astma.

De SIGN-richtlijn van 2019⁹ baseert zich voor de behandeling van rinitis klachten op RCT's, maar geeft voorts geen informatie over aandoeningen van de bovenste luchtwegen¹⁷².

De NHG-Standaard van 2015¹⁶ haalt observationeel onderzoek aan waaruit blijkt dat 15 tot 40% van de patiënten met allergische rinitis ook astma heeft en dat omgekeerd ook patiënten met astma vaak allergische rinitis hebben¹⁷³. Prikkeling van de bovenste luchtwegen kan aanleiding geven tot een eosinofiele reactie in de onderste luchtwegen¹⁷⁴. Het is nog onduidelijk of het behandelen van allergische rinitis een invloed heeft op astma klachten.

¹⁷² Uit de SIGN-richtlijn 2019 (evidence table rinitis):

- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):250-6.
- Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(6):1014-8.
- Pedersen B, Dahl R, Lindqvist N, Mygind N. Nasal inhalation of the glucocorticoid budesonide from a spacer for the treatment of patients with pollen rhinitis and asthma. *Allergy* 1990;45(6):451-6.
- Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(1 Pt 1):97-101.

¹⁷³ Uit de NHG-Standaard 2015:

- Greisner WA, Settipane RJ, Settipane 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.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-S205.
- Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, et al. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-9.

¹⁷⁴ Uit de NHG-Standaard 2015:

- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, 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* 2001;164:858-65.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.

Nochtans lijkt een optimale behandeling wel zinvol. De NHG-richtlijn van 2015¹⁶ baseert zich hiervoor vooral op een systematische review en expertopinie¹⁷⁵.

❖ OVERGEWICHT EN OBESITAS

Er is consistent bewijs dat overgewicht het risico op astma verhoogt.

De SIGN-richtlijn (2019)⁹ adviseert vermagering bij obese astmapatiënten. Gewichtsverlies verbetert immers de algemene gezondheidstoestand en vermindert de astmagerelateerde symptomen. Deze aanbeveling is gebaseerd op meta-analyses van observationele studies met lage kwaliteit van bewijs (risico van bias, geen correctie voor mogelijke confounders)¹⁷⁶. Uit deze studies blijkt dat overgewicht en obesitas gepaard gaan met een verhoogd risico (tot 50%) (RR 1,5; 95% BI 1,2-1,8) op het ontstaan van astma bij kinderen en volwassenen (zowel mannen als vrouwen).

Een systematische review van relatief goede kwaliteit, maar met risico op bias, includeerde vier (kleine) RCT's en suggereert dat gewichtsreductie van minstens 5 à 10% een positief effect kan hebben op astma¹⁷⁷. Meer onderzoek en kwaliteitsvolle studies zijn echter nodig. Een van de RCT's (n=330) gaf geen verschil in astma-eindpunten voor interventies voor gewichtsreductie (zowel dieet als beweging) tussen de groep obese volwassenen met astma en de controlegroep. In beide groepen was een gewichtsreductie van meer dan 10% geassocieerd met een betere astmacontrole, vergeleken met de groep zonder gewichtsverlies.

Een systematische review uit 2014 stelt daarentegen dat het wetenschappelijke bewijs om gewichtsreductie aan te bevelen ter verbetering van het astma, van lage kwaliteit is¹⁷⁸. Deze review toont, op basis van observationele studies, een hogere incidentie van astma bij obese personen, en geeft aan dat er een associatie bestaat tussen beide, zonder dat er sprake

¹⁷⁵ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S334.

¹⁷⁶ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91(4):334-9.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661-6.

¹⁷⁷ Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD009339.

¹⁷⁸ Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy* 2014;7:105-21.

is van een oorzakelijk verband. Obesitas is bovendien geassocieerd met een slechtere controle van de astmasymptomen en een minder goede kwaliteit van leven.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ vermeldt, op basis van een systematische review ¹⁷⁹ dat obesitas bij de moeder gepaard gaat met een verhoogd risico op astma en wheezing bij haar kinderen: elke verhoging in BMI van de moeder met 1 kg/m² resulteert in een verhoging met 2 tot 3% van het risico op astma of wheezing bij haar kinderen (OR 1,16).

Twee systematische reviews die de associatie onderzochten tussen overgewicht of obesitas in de kindertijd en de ontwikkeling van astma, kwamen tot de conclusie dat een hoog BMI een hoger risico gaf op astma en dat dit verband sterker was bij jongens ¹⁸⁰.

In een systematische review werd een dosis-responseffect ($p < 0,004$) gezien van een verhoogd BMI op de incidentie van astma ¹⁸¹. Bij obese jongens was het effect significant groter dan bij obese meisjes (RR, jongens: 2,47; 95% BI 1,57-3,87; RR, meisjes: 1,25; 95% BI 0,51-3,03). Een andere systematische review gaf een gecombineerd RR voor obesitas bij jongens en meisjes (RR 1,50; 95% BI 1,22-1,83), bij jongens (RR 1,40; 95% BI 1,01-1,93) en bij meisjes (RR 1,53; 95% BI 1,09-2,14) ¹⁸².

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ besluit op basis van observationeel onderzoek dat obesitas een risicofactor is voor astma ¹⁸³.

¹⁷⁹ Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics* 2014;134(2):e535-46.

¹⁸⁰ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14(3):222-31.
- Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013;13:121.

¹⁸¹ Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14(3):222-31.

¹⁸² Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013;13:121.

¹⁸³ Uit de GINA-gids 2019:

- Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JL. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747-59.

Een systematische review uit 2012 van minder goede kwaliteit concludeert daarentegen dat de associatie tussen obesitas en astma nog niet helemaal duidelijk is ¹⁸⁴.

Er is meer onderzoek nodig naar de onderliggende mechanismen. Obesitas geeft aanleiding tot gestoorde ademmechanica. Mogelijk spelen comorbiditeiten een rol, bv. gastro-oesofageale reflux eventueel uitgelokt door slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen (slaapapneu), ademen met een laag teugvolume, chronisch systemische inflammatie en endocriene factoren (adipokines en reproductieve hormonen).

Een systematische review die onder andere 6 RCT's met volwassenen includeerde (n=502), onderzocht de invloed van gewichtsverlies (variërend van dieetmaatregelen tot multifactoriële interventies met fysieke training en cognitieve gedragstherapie gedurende 8 weken tot 18 maanden) op astma ¹⁸⁵. De auteurs suggereren, naast het gewichtsverlies, een verbetering van de astmagerelateerde kwaliteit van leven, van de astmacontrole en van de longfunctie (FEV₁, FVC, TLC).

❖ FYSIEKE INSPANNING

Bij een slecht gecontroleerd astma kan een fysieke inspanning aanleiding geven tot een astma-aanval. Astma is daarentegen geen contra-indicatie voor bewegen. Integendeel, fysieke activiteit kan een positieve impact hebben op astma.

Een review uit 2011 toont aan dat het risico op bijwerkingen en complicaties van sport niet afhangt van de ernst van de ziekte, maar van de controle van de astma ¹⁸⁶. Personen met een goed gecontroleerd astma hebben dezelfde risico's bij sporten als gezonde personen. Astma dat absoluut niet onder controle is, geeft daarentegen een grotere kans op bronchoconstrictie bij fysieke activiteit, wat een absolute contra-indicatie is voor fysieke inspanning.

Een andere systematische review van goede methodologische kwaliteit stelt

-
- Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302-1.

¹⁸⁴ Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD009339.

¹⁸⁵ Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(5):613-25.

¹⁸⁶ Eves ND, Davidson WJ. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: respiratory disease. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36(Suppl 1):S80-100.

dat, vergeleken met de controlegroep, personen met astma minder fysieke activiteiten aangaan ¹⁸⁷. Fysieke activiteit kan nochtans een positieve impact hebben op de klinische uitkomst van astma.

Een systematische review (met risico op bias) includeerde 11 studies, en suggereert dat aerobe fysieke inspanningen een verbetering kunnen geven van de prevalentie en de frequentie van nachtelijke symptomen van astma bij volwassenen ¹⁸⁸. Er is echter meer onderzoek nodig naar het mechanisme hiervan.

❖ WEERSOMSTANDIGHEDEN: KOUDE, ONWEER EN MIST

Weersomstandigheden kunnen astma uitlokken.

De GINA-gids van 2019 ⁹ beschouwt koude en mist als uitlokkende factoren, maar zonder duidelijke onderbouwing. Een observationele studie toont aan dat weersomstandigheden en atmosferische omstandigheden zoals een onweer, door de toename van aeroallergenen en verandering van temperatuur of vochtigheidsgraad, een astma-exacerbatie kunnen uitlokken ¹⁸⁹.

❖ VOEDING

Verder onderzoek is nodig naar het effect van een dieet of de inname van supplementen, probiotica, vitamine D, antioxidanten, elektrolyten, vis en onverzadigde vetzuren. Op dit moment zijn de resultaten niet robuust genoeg om een standpunt hierover in te nemen.

¹⁸⁷ Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(6):1968-1981.e2.

¹⁸⁸ Francisco CO, Bhatawadekar SA, Babineau J, Reid WD, et al Effects of physical exercise training on nocturnal symptoms in asthma: Systematic review. *PLoS ONE* 2018;13(10):e0204953.

¹⁸⁹ Uit de GINA-gids 2019:

- Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, et al. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11:694-701.

De SIGN-richtlijn van 2019 ⁹ geeft op basis van observationeel onderzoek aan dat de inname van probiotica ¹⁹⁰, vitamine D ¹⁹¹, antioxidanten ¹⁹², elektrolyten

¹⁹⁰ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):516-20.
- Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002;57(3):243-6.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1604-10.
- Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, et al. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(3):229-33.

¹⁹¹ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(9):CD011511.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5(11):881-90.

¹⁹² Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Allam MF, Lucane RA. Selenium supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003538.
- Pearson PJ, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2004;59(8):652-6.
- Ram FS, Rowe BH, Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000993.
- Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J* 1999;13(4):744-50.
- Carey IM, Strachan DP, Cook DG. Effects of changes in fresh fruit consumption on ventilatory function in healthy British adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):728-33.
- Cook DG, Carey IM, Whincup PH, Papacosta O, et al. Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children. *Thorax* 1997;52(7):628-33.
- Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, et al. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(3):436-43.
- Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, et al. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice, and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003;158(6):576-84.
- Heinrich J, Holscher B, Bolte G, Winkler G. Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J* 2001;17(3):395-402.
- Strachan DP, Cox BD, Erzinclioglu SW, Walters DE, et al. Ventilatory function and winter fresh fruit consumption in a random sample of British adults. *Thorax* 1991;46(9):624-9.

¹⁹³, vis of langeketenpoly-onverzadigde vetzuren ¹⁹⁴ een mogelijk beperkt effect heeft. De resultaten zijn echter niet consistent. Er is meer onderzoek nodig vooraleer men hierover uitspraken kan doen.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ geeft op basis van een RCT aan dat een gezonde voeding en het meer eten van fruit en groenten een positieve invloed kan hebben op de astmacontrole en kan resulteren in een vermindering van de astma-exacerbaties ¹⁹⁵. In de RCT had de groep die een antioxidantarm dieet kreeg een hoger risico op een astma-exacerbatie dan de groep die een antioxidantrijk dieet kreeg (RR 2,26; 95% BI 1,04-4,91; p=0,039).

Observationeel onderzoek wijst op het feit dat chemicaliën in voeding, zowel natuurlijk als bij het bereiden, astmasymptomen kunnen geven ¹⁹⁶. Zo is sulfiet

¹⁹³ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Burney P. A diet rich in sodium may potentiate asthma. Epidemiologic evidence for a new hypothesis. *Chest* 1987;91(6 Suppl):143S-8S.
- Burney PG. The causes of asthma--does salt potentiate bronchial activity? Discussion paper. *J R Soc Med* 1987;80(6):364-7.
- Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(6):904-14.
- Arden KD, Ram FS. Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000436.
- Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994;344(8919):357-62.
- Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003898.
- Bede O, Suranyi A, Pinter K, Szlavik M, et al. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Magnes Res* 2003;16(4):262-70.
- Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, et al. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33(10):1355-9.
- Hill J. Magnesium and airway reactivity. *Clin Sci (Lon)* 1998;95(2):111-2.

¹⁹⁴ Uit de SIGN-richtlijn 2019:

- Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(2):123-9.
- Stephensen CB. Fish oil and inflammatory disease: is asthma the next target for n-3 fatty acid supplements? *Nutr Rev* 2004;62(12):486-9.
- Thien FC, De Luca S, Woods RK, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001283.

¹⁹⁵ Uit de GINA-gids 2019:

- Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, et al. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:534-43.

¹⁹⁶ Uit de GINA-gids 2019:

- Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1159-67.

vaak een oorzaak van ernstige astma-aanvallen. Sulfiet wordt gebruikt als bewaarmiddel en zit in behandelde aardappelen, garnalen, gedroogd fruit, bier en wijn. De waarschijnlijk van een astma-aanval is afhankelijk van meerdere factoren: het voedsel zelf, de hoeveelheid en de vorm van residueel sulfiet, de gevoeligheid van de patiënt en het mechanisme van de reactie geïnduceerd door sulfiet.

De resultaten van een systematische review uit 2015 over de rol van het voedingspatroon bij astma wijzen niet op een consistent verband tussen de samenstelling van voeding en het risico op de ontwikkeling van astma bij kinderen en volwassenen ¹⁹⁷.

Een systematische review uit 2014 van relatief goede kwaliteit onderzocht de invloed van het voedingspatroon op astma en stelt dat er geen duidelijke associatie is tussen dieet en de prevalentie van astma bij volwassenen ¹⁹⁸. Het mediterrane dieet zou mogelijk een preventief effect hebben op het risico op astma of wheezing, maar meer onderzoek is nodig om dat te bevestigen. Er werd geen associatie gevonden tussen het optreden of voorkomen van astma en gezonde voedingspatronen (OR 1,01; 95% BI 0,78-1,31), ongezonde voedingspatronen (OR 1,04; 95% BI 0,93-1,16) of neutrale voedingspatronen (OR 1,01; 95% BI 0,73-1,41).

Een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2015 includeerde acht RCT's met zwangere vrouwen (n=3 366 vrouwen en hun 3 175 kinderen) die tijdens de zwangerschap, borstvoedingsperiode of beide omega-3-vetzuren (n-3 LCPUFA of long chain polyunsaturated fatty acids) kregen ¹⁹⁹. In twee kleine studies (824 kinderen) resulteerde suppletie in een reductie van de allergie bij kinderen tussen de 12 en 36 maanden (RR 0,66; 95% BI 0,44-0,98). Die reductie werd na 36 maanden echter niet behouden (RR 0,89; 95% BI 0,61-1,20). Het soort allergie speelde hierbij geen rol, of die nu medisch bevestigd of gerapporteerd was door de ouders. Er was bij kinderen tussen de 12 en 36 maanden van moeders die omega-3-vetzuren kregen bovendien een duidelijke afname van eczeem, sensitisatie aan eieren en aan eender welk allergeen. Er is beperkt bewijs dat suppletie met omega-3-vetzuren bij moeders het risico op allergische aandoeningen bij hun kinderen zou verminderen.

¹⁹⁷ Brigham EP, Kolahdooz F, Hansel N, Breyse PN, et al. Association between Western diet pattern and adult asthma: a focused review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114(4):273-80.

¹⁹⁸ Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy* 2014;7:105-21.

¹⁹⁹ Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD010085.

Een systematische review met een meta-analyse van goede kwaliteit includeerde drie RCT's en 33 observationele studies, en vond geen associatie tussen vitamine D-serumconcentraties tijdens de zwangerschap en astma/wheezing in het latere leven ²⁰⁰. Inname van vitamine D tijdens de zwangerschap zou een effect kunnen hebben op astma bij personen ouder dan 5 jaar en wheezing in de kindertijd. Aanvullend onderzoek is echter nodig.

❖ GENEESMIDDELEN (ACETYLSALICYLZUUR, PARACETAMOL, NSAID'S, BÈTABLOKKERS)

Aspirine en NSAID's kunnen een astma-exacerbatie uitlokken. Bètablokkers kunnen bronchospasmen uitlokken en een farmacologische invloed hebben op de werking van inhalatiemedicatie (bètamimetica) die wordt gebruikt bij de behandeling van astma. Bètablokkers kunnen wel worden ingezet om de cardiovasculaire mortaliteit te reduceren bij acute coronaire events bij astmapatiënten.

De GINA-gids van 2019 ¹⁸ baseert zich voor aspirine en NSAID's op een observationele studie ²⁰¹. Observationeel onderzoek toont aan dat bètablokkers (oraal of intraoculair) aanleiding kunnen geven tot bronchospasmen en geassocieerd zijn met astmagerelateerde mortaliteit ²⁰².

Observationeel onderzoek wijst anderzijds op gezondheidswinst na toediening van cardioselectieve bètablokkers bij acuut coronair lijden, waardoor minder patiënten met astma in het ziekenhuis overlijden ²⁰³. Een systematische review met meta-analyse van RCT's geeft aan dat de risico's en de baten van deze medicatie moeten worden besproken ²⁰⁴.

²⁰⁰ Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):120.

²⁰¹ Uit de GINA-gids 2019:

- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.

²⁰² Uit de GINA-gids 2019:

- Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:169-90.

²⁰³ Uit de GINA-gids 2019:

- Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, et al. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:295-300.

²⁰⁴ Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:779-86.

Een systematische review uit 2011 includeerde zes studies die het risico op wheezing bij kinderen onderzochten na gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap ²⁰⁵. De auteurs besluiten dat er een associatie is tussen het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap en het risico op wheezing bij het kind (2,5 tot 7 jaar), met een OR van 1,28 (95% BI 1,16-1,41) voor het risico op astma en een OR van 1,50 (95% BI 1,10-2,05) voor het risico op wheezing. Deze associatie werd enkel gevonden in de groep niet-astmatische moeders. Deze bevinding moet bijgevolg voorzichtig worden geïnterpreteerd. Het is immers onduidelijk of deze moeders ook na de geboorte hun kinderen meer of sneller paracetamol geven, wat ook aanleiding geeft tot een grotere associatie met wheezing. Er is dus meer onderzoek nodig om dit te bewijzen.

²⁰⁵ Eysers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41(4):482-9.

Bijlage 2: De astmacontroletest (Young, Thomas et al.) 206

De AstmaControle Test (ACT-test)

De Astma Controletest (ACT)					
1. Hoe vaak in de afgelopen 4 weken heeft u door uw astma op het werk, op school/de universiteit of thuis minder kunnen doen dan normaal?					
☐ De hele tijd	☐ Meestal	☐ Soms	☐ Zelden	☐ Nooit	Score :
2. Hoe vaak in de afgelopen 4 weken bent u kortademig geweest?					
☐ Meer dan eenmaal per dag	☐ Eenmaal per dag	☐ 3 tot 6 keer per week	☐ Een- of tweemaal per week	☐ Helemaal niet	Score :
3. Hoe vaak in de afgelopen 4 weken bent u 's nachts of 's morgens vroeger dan gewoonlijk wakker geworden door uw astmaklachten (piepen, hoesten, kortademigheid, een beklemmend gevoel of pijn op de borst)?					
☐ 4 of meer nachten per week	☐ 2 tot 3 nachten per week	☐ Eenmaal per week	☐ Een- of tweemaal	☐ Helemaal niet	Score :
4. Hoe vaak in de afgelopen 4 weken heeft u uw inhalator (pufjes) met snelwerkende medicatie gebruikt?					
☐ 3 keer of meer per dag	☐ 1 tot 2 keer per dag	☐ 2 of 3 keer per week	☐ Eenmaal per week of minder	☐ Helemaal niet	Score :
5. Hoe beoordeelt u de mate waarin u gedurende de afgelopen 4 weken uw astma onder controle had?					
☐ Helemaal niet onder controle	☐ Slecht onder controle	☐ Enigszins onder controle	☐ Goed onder controle	☐ Volledig onder controle	Score :

Astmacontroletest (www.asthmacontroltest.com)

De score op deze vragenlijst geeft de mate van astmacontrole weer:

Score	Beoordeling
5-15	Slechte astmacontrole
16-19	Gedeeltelijke astmacontrole
20-25	Goede astmacontrole

Een verschil van minstens 3 punten tussen twee opeenvolgende afnames van de vragenlijsten is een klinisch belangrijk verschil. Een verbetering in controle of een achteruitgang van de astmacontrole kan een invloed hebben op de behandeling. In de praktijk wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen een 'goede' en een 'slechte of gedeeltelijke' astmacontrole.

Bijlage 3: Vragenlijst ACQ6

Vragenlijst ACQ6 (Asthma Control Questionnaire)

Doelgroep volwassenen. 6 vragen. Score 0-6 punten per vraag.

1. Hoe vaak bent u per nacht gemiddeld **wakker geworden door uw astma** in de afgelopen week?

- | | |
|----------------------|---------------------------------|
| 0 Nooit | 4 Vaak |
| 1 Bijna nooit | 5 Heel vaak |
| 2 Een paar keer | 6 Kon niet slapen vanwege astma |
| 3 Verscheidene keren | |

2. Hoe **ernstig waren uw astmaklachten bij het 's morgens wakker worden** gemiddeld in de afgelopen week?

- | | |
|------------------------|--------------------------|
| 0 Geen klachten | 4 Vrij ernstige klachten |
| 1 Heel lichte klachten | 5 Ernstige klachten |
| 2 Lichte klachten | 6 Heel ernstige klachten |
| 3 Matige klachten | |

3. In welke mate werd u over het algemeen in de afgelopen week door uw astma **beperkt bij uw activiteiten**?

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| 0 Helemaal niet beperkt | 4 Erg beperkt |
| 1 Nauwelijks beperkt | 5 Heel erg beperkt |
| 2 Een beetje beperkt | 6 Volledig beperkt |
| 3 Tamelijk beperkt | |

4. In welke mate werd u over het algemeen **kortademig** gevoeld in de afgelopen week ten gevolge van uw astma?

- | | |
|-----------------|----------------|
| 0 Helemaal niet | 4 Vrij ernstig |
| 1 Nauwelijks | 5 Ernstig |
| 2 Een beetje | 6 Heel ernstig |
| 3 Middelmatig | |

5. Hoe vaak had u in de afgelopen week over het algemeen een **piepende ademhaling**?

- | | |
|-------------|-----------|
| 0 Nooit | 4 Vaak |
| 1 Zelden | 5 Meestal |
| 2 Af en toe | 6 Altijd |
| 3 Geregeld | |

6. Hoe veel **pufs/inhalaties van een kortwerkende luchtwegverwijder** (bv Ventolin, Bricanyl, salbutamol of aeromir) heeft u op de meeste dagen genomen in de afgelopen week?

- | | |
|-----------------------|-------------------------------|
| 0 Geen | 4 9-12 pufs/inhalaties |
| 1 1-2 pufs/inhalaties | 5 13-16 pufs/inhalaties |
| 2 3-4 pufs/inhalaties | 6 meer dan 16 pufs/inhalaties |
| 3 5-8 pufs/inhalaties | |

Interpretatie ACQ6

De ACQ vragenlijst is gevalideerd om de volledige breedte van klinische beperkingen te meten van 'volledig onder controle' waarbij de patiënt geen klachten of beperkingen heeft, tot 'slecht onder controle'.

De meeste patiënten met een score van 0,75 of lager hebben astma dat voldoende onder controle is. Tussen 0,75 en 1,5 is een grijs gebied waarin patiënten zich op de grens bevinden van afdoende controle. Scores boven 1,5 zijn een indicatie van onvoldoende controle. Als de score van een patiënt met meer dan 0,5 toeneemt of afneemt tussen metingen (MCID = 0,5), dan kan de verandering als klinisch relevant worden beschouwd, en dus een reden voor een eventuele verandering van de behandeling.

Totaalscore (optelsom antwoorden en delen door/ 6)

≤ 0,75	Volledig onder controle
> 0,75 en < 1,5	Gedeeltelijk onder controle
≥ 1,5	Onvoldoend onder controle

Wanneer inzetten van ACQ6

De ACQ6 kan worden ingezet als er geen longfunctietest wordt gedaan. Bijvoorbeeld bij thuismonitor.

Ook wordt het gebruikt bij een consult als astma goed onder controle is. Verergeren de klachten dan is een longfunctietest geïndiceerd om klachten te bevestigen en behandeling hier op af te stemmen.