

# KNMP-RICHTLIJN ASTMA

WETENSCHAPPELIJKE SECTIE OPENBAAR APOTHEKERS (WSO)



APOTHEKERSORGANISATIE



De KNMP-richtlijn Astma is primair opgesteld voor farmaceutische zorg verleend door de openbaar apotheker aan patiënten met astma in de eerstelijns ketenzorg. Farmaceutische zorg wordt ook verleend aan patiënten met astma die vanuit de tweede en derde lijn behandeld worden. Goede astmazorg vereist samenwerking van een lokaal multidisciplinair team. Deze samenwerking wordt regionaal georganiseerd en ingericht door regionale samenwerkingsverbanden.

## KERNAANBEVELINGEN

### AANBEVELINGEN ALGEMEEN

- Maak over de farmaceutische zorg bij astma samenwerkingsafspraken met de lokale/regionale ketenpartners in de astmazorg, zoals andere apothekers, huisartsen, praktijkondersteuners, (kinder)longartsen, (kinder)longverpleegkundigen, diëtisten, (kinder) fysiotherapeuten en wijkverpleegkundigen. Volg voor de inrichting van de ketenzorg de zorgstandaarden van Long Alliantie Nederland (LAN), het LAN-rapport 'Goed gebruik inhalatiemedicatie bij astma en COPD' en het LAN 'Zorgpad Inhalatiemedicatie' (zie 1.1 en 4.2).
- Maak met de ketenpartners samenwerkingsafspraken over welke patiëntengegevens uitgewisseld worden en hoe deze uitgewisseld worden (zie 2.2 en 4.2).
- Bevorder in deze samenwerking de behandeling van astmapatiënten door de genees- en/of hulpmiddelen te beoordelen, te bewaken en de patiënt in het gebruik te begeleiden (zie hoofdstuk 2).
- Maak aan het begin van de farmacotherapeutische behandeling het zorgaanbod transparant aan de patiënt, door de patiënt uitleg te geven over het farmaceutisch zorgaanbod van de apotheek bij astma. Spreek de benodigde farmaceutische zorg met elkaar af (zie 2.2.1).
- Ondersteun het zelfmanagement van de astmapatiënt zodat de patiënt in staat is de eigen gezondheidstoestand te monitoren en hierop te reageren (zie hoofdstuk 2 en 3).
- Pas de farmaceutische zorg aan op de zorgvraag van de patiënt en houd hierbij rekening met de informatie- en kennisbehoefte, verwachtingen, wensen en zorgen van de patiënt (zie 2.2, 2.5 en hoofdstuk 3).

### AANBEVELINGEN FARMACEUTISCHE ZORG EN FARMACOTHERAPIE

- Ga bij een begeleidingsgesprek na of de patiënt wel of niet de diagnose astma heeft of dat er sprake is van een vermoeden van astma (zie 1.1, 1.2.2 en 2.5).
- Pas de farmaceutische zorg aan op comorbiditeiten en specifieke patiëntkenmerken zoals taalbarrières, kinderwens, zwangerschap en kwetsbaarheid (zie 2.4, 2.5 en hoofdstuk 3).
- Stem de farmaceutische zorg van de patiënt af op de diagnose astma of een vermoeden van astma (zie 1.1, 1.2.2 en 2.5).
- Streef bij de begeleiding van de astmapatiënt naar het bereiken en behouden van een goede astmacontrole, voor zover mogelijk haalbaar en rekeninghoudend met de zorgbehoefte van de patiënt (zie 2.1 en 2.5).
- Begeleid de astmapatiënt volgens het eerste begeleidingsgesprek bij astma (zie 2.5.1), het tweede begeleidingsgesprek bij astma (2.5.2) en het vervolfbegeleidingsgesprek astma (2.5.3).
- Ga bij het beoordelen van de farmacotherapie bij een terhandstelling na of de farmacotherapeutische behandeling in lijn is met het geneesmiddelenbeleid voor astma volgens vigerende richtlijnen en samenwerkingsafspraken en adviseer, indien van toepassing, de arts en patiënt over de keuze van astmamedicatie (zie 2.3 en module 1).
- Wees waakzaam op astmapatiënten die hun medicatie niet goed gebruiken en bespreek met de patiënt de mogelijkheden om te komen tot goed gebruik (zie 2.2, 2.4 en 2.5).
- Informeer de patiënt over de verschijnselen van een longaanval en bespreek met de patiënt hoe hij moet handelen bij een longaanval (zie 2.5.5 en module 1).
- Streef bij het gelijktijdig gebruik van verschillende inhalatiemiddelen naar uniformiteit in toedieningsvorm en -systeem (zie 2.5.4).
- Geef de patiënt inhalatie-instructie volgens de protocollen van de LAN en ga na of de inhalator (nog) geschikt is voor de patiënt (zie 2.5.4).
- Evalueer periodiek de inhalatietechniek bij astmapatiënten die inhalatiemedicatie gebruiken (zie 2.5.4).
- Leg de patiënt het belang van onderhoudsmedicatie uit en wat het verschil is tussen 'zo nodig' medicatie en onderhoudsmedicatie bij de farmacotherapeutische behandeling van astma (zie 2.3, 2.5.1, 2.5.2 en module 1).

- Wees waakzaam bij onbedoelde monotherapie met 'zo nodig' SABA. Bij de chronische behandeling van astma bij volwassenen en kinderen is in de regel altijd een ICS geïndiceerd (zie 2.4.1, 2.5 en module 1).
- Wees waakzaam op toenemend gebruik van 'zo nodig' medicatie (SABA of ICS/formoterol), dit kan een signaal zijn dat de astmacontrole verslechterd (2.4.1 en 2.5).
- Wees alert op ongewenst ondergebruik van inhalatiecorticosteroiden (zie 2.4.1, 2.5 en module 1).
- Wees bij het afbouwen van ICS waakzaam op een verhoogde kans op een longaanval en toename van astmasymptomen en informeer de patiënt hoe hier goed mee om te gaan (zie 2.5.6 en module 1).
- Wees waakzaam bij patiënten met een predniso(lo)n stootkuur, dit kan een signaal zijn voor slechte astmacontrole (zie 2.4.1).
- Bespreek met de voorschrijver en de patiënt de mogelijkheid van osteoporoseprofylaxe met bisfosfonaten en/of preventieve maatregelen zoals voldoende beweging, voldoende calcium en vitamine D inname bij langdurig gebruik (> 3 maanden) van orale corticosteroiden (≥ 7,5 mg prednison (equivalent) (zie 2.4.2).
- Ontraad monotherapie met LABA (zie module 1).
- Ontraad het gebruik van niet cardioselectieve en hooggedoseerde cardioselectieve betablokkers (zie 2.4.7).
- Wees waakzaam op mogelijke bronchostrictie door salicylaatovergevoeligheid bij terhandstelling van NSAID's/salicylaten en informeer de patiënt hierover (zie 2.4.7).
- Volg bij de beoordeling van de behandeling van ACO (Astma COPD Overlap) het medicamenteuze beleid van astma en het niet-medicamenteuze beleid van COPD (zie 1.2.3).

## PATIËNTENAANBEVELINGEN

Voor de KNMP-richtlijn astma zijn in samenwerking met het Longfonds en AstmaVereniging Nederland en Davos (VND) specifieke patiëntenaanbevelingen opgesteld (zie hoofdstuk 3).

# INHOUDSOPGAVE

<b>Kernaanbevelingen</b>	<b>3</b>
<b>Inhoudsopgave</b>	<b>5</b>
<b>1. Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1 Reikwijdte richtlijn	7
1.2 Astma	7
1.2.1 Symptomen en complicaties	8
1.2.2 (Differentiaal)diagnose en comorbiditeit	8
1.2.3 Astma, COPD en Astma COPD Overlap (ACO)	8
1.3 Kengetallen astma	9
<b>2. Farmaceutische zorg astma</b>	<b>10</b>
2.1 Algemene behandeldoelen astmazorg	10
2.2 Behandelovereenkomst	10
2.2.1 Overeengekomen zorg	10
2.2.2 Patiëntendossier	10
2.3 Ter hand stellen	10
2.4 Medicatiebewaking	11
2.4.1 Doseringsprobleem	11
2.4.2 Ontbreken preventieve medicatie	12
2.4.3 Dubbelmedicatie	13
2.4.4 Cumulatie van bijwerkingen	13
2.4.5 Comorbiditeit	13
2.4.6 Zwangerschap, kinderwens en borstvoeding	15
2.4.7 Gebruik andere geneesmiddelen	16
2.5 Patiëntenbegeleiding	17
2.5.1 Eerste begeleidingsgesprek astma	18
2.5.2 Tweede begeleidingsgesprek astma	18
2.5.3 Vervolgbegeleidingsgesprekken bij astma	19
2.5.4 Patiëntenbegeleiding: gebruik inhalatiemedicatie	20
2.5.5 Patiëntenbegeleiding: handelen bij longaanval (exacerbatie)	21
2.5.6 Patiëntenbegeleiding: afbouwen van medicatie	21
2.6 Farmaceutische zorg aanvullend op ter hand stellen	21
<b>3. Patiëntenperspectief en aanbevelingen van astmapatiënten</b>	<b>23</b>
<b>4. Praktijkvoering</b>	<b>24</b>
4.1 Interne praktijkvoering	24
4.1.1 Taakdelegatie	24
4.1.2 Competenties	24
4.1.3 Kwaliteitsevaluatie en verantwoording	24
4.2 Organisatie ketenzorg	24
<b>Modules bij KNMP-richtlijn Astma</b>	<b>26</b>
Module 1: Geneesmiddelenbeleid bij astma	26
Module 1A: Geneesmiddelenbeleid bij volwassenen	26
Module 1B: Geneesmiddelenbeleid bij kinderen (in ontwikkeling)	30
Module 1C: Afbouwen van ICS	30
Module 1D: Behandeling van longaanval	30
Module 1E: Tabel geneesmiddelen bij astma	31

Totstandkoming	38
Afkortingen	40
Noten	42
Literatuurreferenties	110
Addendum patiëntenperspectiefonderzoek (KNMP, Longfonds, astmaVereniging Nederland en Davos)	132
Addendum implementatiebevorderende en -belemmerende factoren	135

# 1 INLEIDING

## 1.1 REIKWIJDTE RICHTLIJN

In de KNMP-richtlijn Astma staan aanbevelingen voor de openbaar apotheker<sup>1</sup> over farmaceutische zorg aan volwassenen en kinderen met astma. De aanbevelingen zijn opgesteld met goede zorg als uitgangspunt. De richtlijn maakt deel uit van de Professionele Standaard Farmaceutische Zorg en sluit aan op andere richtlijnen van deze standaard. De richtlijn sluit ook aan bij standaarden en richtlijnen van andere beroepsgroepen met betrekking tot astma.

Patiënten met astma worden zowel in de eerste als in de tweede en derde lijn behandeld. Deze richtlijn is primair opgesteld voor het verlenen van farmaceutische zorg aan patiënten met astma in de eerste lijn. Farmaceutische zorg wordt ook verleend aan patiënten met astma die in de tweede en derde lijn behandeld worden. Goede astmazorg vereist een aanpak door een lokaal multidisciplinair team. Voor de organisatie en inrichting is regionale samenwerking met andere zorgverleners in de vorm van een multidisciplinair samenwerkingsverband een voorwaarde (zie addendum implementatiebevorderende en belemmerende factoren) [1]. De organisatorische voorwaarden daarvoor zijn opgenomen in de zorgstandaarden 'Astma Kinderen en Jongeren' en 'Astma Volwassenen' van de 'Long Alliantie Nederland' (LAN) [LAN 2012].

De doelgroepen voor deze richtlijn zijn zowel volwassenen als kinderen met astma of met een vermoeden van astma. De diagnose astma is niet altijd zeker aan het begin van de behandeling (zie 1.2.2). Met een vermoeden van astma wordt bedoeld dat de behandelende arts astma vermoedt, maar de diagnose nog niet met zekerheid kan vaststellen (= hoge waarschijnlijkheid dat de diagnose astma is). Buiten de reikwijdte vallen luchtwegklachten, die vermoedelijk te wijten zijn aan andere aandoeningen dan astma (= lage waarschijnlijkheid dat de diagnose astma is, bijvoorbeeld bij een sterk vermoeden van een luchtweginfectie).

## 1.2 ASTMA

Astma is een chronische aandoening van de longen die wordt gekenmerkt door een aanvalsgewijs optredende, reversibele luchtwegobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische en niet-allergische prikkels. Hieraan ligt veelal een chronische ontstekingsreactie van de luchtwegen ten grondslag [GINA 2021, NHG astma 2020]. Voorbeelden van allergische prikkels zijn: huisstofmijt, huisdieren, schimmels, pollen, allergenen in voedsel en beroepsmatig contact met allergenen. Voorbeelden van niet-allergische prikkels zijn virale infecties, (tabaks)rook, fijnstof, lichamelijke inspanning, stress, kou en mist, geneesmiddelen zoals acetylsalicylzuur, NSAID's en (niet-cardioselectieve) orale bètablokkers (zie 2.4.7) [2][5].

Erfelijke aanleg kan in combinatie met omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van een bronchiale hyperreactiviteit. Astma of andere atopische aandoeningen in de familie verhogen de kans op het ontwikkelen van astma bij kinderen. Patiënten met constitutioneel eczeem, allergische rinitis of andere atopische klachten hebben meer aanleg om astma te ontwikkelen.

Astma begint bij veel mensen op kinderleeftijd, maar kan zich ook pas op volwassen leeftijd manifesteren ('late onset asthma'). Astma op kinderleeftijd hoeft niet te leiden tot astma op latere leeftijd. Aan astma op kinderleeftijd ligt vaak een allergische reactie ten grondslag. Het 'late onset asthma' komt voornamelijk bij vrouwen voor. De oorzaak is veelal niet-allergisch en ontstaat vaak na een luchtweginfectie. Het allergisch astma en het 'late onset asthma' zijn twee van de vele fenotypes van astma. Het specifieke astma fenotype is mogelijk bepalend voor de effectiviteit van de inhalatiecorticosteroiden (ICS). Zo reageren fenotypes met een onderliggende eosinofiele luchtwegontsteking beter op ICS ten opzichte van fenotypes zonder aanwezigheid van een eosinofiele luchtwegontsteking [5]. Verder is er ook verband tussen obesitas en astma [3][5][21].

Ondanks dat astma doorgaans goed behandelbaar is, is de aandoening niet te genezen. Bij een groot deel van de patiënten met astma is de aandoening voldoende onder controle te krijgen, maar desondanks blijft een gedeelte (circa 30%) van de patiënten een hoog klachtenniveau houden [LAN 2012]. De veranderlijkheid in het beloop van astma en de interindividuele verschillen in fenotype en beloop, maakt dat het een complex ziektebeeld is. Astma leidt meestal tot een vermindering van de kwaliteit van leven [LAN 2012, NIVEL 2012]. Bovenop de fysieke beperking die astma veroorzaakt door de kortademigheid en de daardoor verminderde energie, wordt bij veel patiënten ook het sociaal en psychisch functioneren negatief beïnvloed. Volwassenen en kinderen met astma voelen zich vaak onbegrepen of zelfs gestigmatiseerd (zie hoofdstuk 3 en addendum patiëntenperspectiefonderzoek) [6].

---

(1) Met apotheker wordt openbaar apotheker bedoeld. De gevestigd apotheker is eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van de geleverde zorg. Een aantal beschreven zorghandelingen is in de apotheekorganisatie gedelegeerd aan tweede apothekers, apothekersassistenten, farmaceutisch consulenten en andere apotheekmedewerkers.

### 1.2.1 SYMPTOMEN EN COMPLICATIES

Astma kenmerkt zich door klachten van de luchtwegen als kortademigheid, piepende ademhaling, hoesten en/of een beklemmend gevoel op de borst [2]. De luchtwegklachten verergeren vooral in de nacht en in de vroege ochtend, en variëren in duur en intensiteit. Het beloop en de intensiteit van de klachten variëren in de tijd. Over het algemeen zijn de klachten reversibel, bijvoorbeeld door behandeling met geneesmiddelen.

Een longaanval (astma-aanval, exacerbatie) wordt gedefinieerd als een progressie van de luchtwegklachten gepaard met een verminderde longfunctie [NHG astma 2020]. Een longaanval kan enkele minuten tot uren duren. De duur, frequentie en ernst van de aanvallen zijn variabel. Longaanvallen kunnen leiden tot moeheid, uitputting en beperking bij het uitvoeren van dagelijkse bezigheden. In ernstige gevallen kunnen long-aanvallen leiden tot SEH-bezoeken en ziekenhuisopnames [7].

Risicofactoren voor longaanvallen kunnen medicatiegerelateerd zijn, zoals een suboptimale farmacotherapie of een verkeerde inhalatietechniek. Ook comorbiditeiten, allergenen, lage FEV1 en aanwezigheid van een eosinofiele ontsteking zijn mogelijke risicofactoren [GINA2020]. Een virale luchtweginfectie geeft een toename van de astmaklachten en kan leiden tot een longaanval.

Patiënten met moeilijk behandelbaar astma worden in de tweede lijn behandeld. Bij deze patiënten zijn de astmaklachten niet onder controle ondanks medicamenteuze behandeling. Dit kan door diverse factoren komen. Ernstig astma is een subpopulatie van moeilijk behandelbaar astma. Moeilijk behandelbaar astma wordt in de praktijk niet altijd herkend en erkend [26].

### 1.2.2 (DIFFERENTIAAL)DIAGNOSE EN COMORBIDITEIT

#### Diagnose astma

De diagnose astma wordt gesteld aan de hand van een anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek met spirometrie. [2] [13]. De complexiteit van de aandoening astma en de mogelijke aanwezigheid van andere aandoeningen maakt dat de diagnose niet altijd even makkelijk te stellen is door de arts. De start van een farmacotherapeutische behandeling gebeurt dan op basis van een vermoeden van astma (zie 1.1).

Luchtwegklachten komen vaak voor bij jonge kinderen. Hieraan ligt over het algemeen een luchtweginfectie ten grondslag. De diagnose astma is daardoor minder gemakkelijk te stellen bij kinderen onder 6 jaar. Daar komt bij dat onder de 4 jaar spirometrie niet goed uitvoerbaar is. Bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt om deze reden veelal de symptoomdiagnose 'episodisch expiratoir piepen' gebruikt [2][13][14].

#### Differentiaaldiagnose

Veel aandoeningen, zoals COPD, hartfalen, bronchiolitis, kunnen net als astma kortademigheid geven. Daarnaast kunnen stress, slechte conditie als ook bewegingsarmoede kortademigheid veroorzaken [2].

#### Comorbiditeit

Astma en allergische rinitis komen vaak samen voor [4]. Andere belangrijke comorbiditeit bij astma zijn COPD (zie 1.2.3), chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen, slaapapnoe, obesitas, gastro-oesofagale refluxziekte (GERD) en psychische aandoeningen. Deze kunnen net als astma benauwdheidsklachten geven. Behandeling van comorbiditeit voorkomt progressie van de astmaklachten [3].

### 1.2.3 ASTMA, COPD EN ASTMA COPD OVERLAP (ACO)

Astma onderscheidt zich in grote mate van COPD. Bij astma zijn de klachten over het algemeen reversibel met een wisselend, maar doorgaans gunstig beloop na behandeling. COPD kent complexe klachten die niet volledig reversibel zijn en een progressief beloop hebben [KNMP-richtlijn COPD]. COPD wordt voornamelijk veroorzaakt door blootstelling aan rook en/of fijne deeltjes, terwijl astma meestal geassocieerd is met atopie. Astma is een chronische ontsteking in de luchtwegen, die over het algemeen gevoelig is voor inhalatiecorticosteroiden. COPD is een chronische ontsteking in met name de kleine luchtwegen, welke relatief ongevoelig is voor inhalatiecorticosteroiden. Astma kan al vanaf de kinderleeftijd aanwezig zijn, terwijl COPD in de meeste gevallen pas optreedt boven de 40 jaar. Patiënten met astma hebben een normale levensverwachting terwijl deze bij patiënten met COPD verminderd is. Bij patiënten ouder dan 40 jaar is het onderscheid tussen astma en COPD soms minder gemakkelijk te maken, vooral als zij roken.



Bij patiënten met kenmerken van beide aandoeningen is er sprake van 'astma en COPD overlap' (ACO). Bij ACO is de diagnose astma over het algemeen bepalend voor het verdere medicamenteuze beleid. Patiënten met ACO hebben vaker longaanvallen, een slechtere kwaliteit van leven, een snellere verslechtering van de longfunctie en een hogere mortaliteit dan patiënten met alleen astma of COPD [10].

### 1.3 KENGETALLEN ASTMA

Prevalentie, incidentie en mortaliteit van astma in Nederland

In Nederland hebben naar schatting 586.200 mensen astma, wat neerkomt op circa 293 astmapatiënten per apotheek [11]. Volgens de huisartsenregistraties is de prevalentie van astma 29 per 1000 mannen en 39 per 1000 vrouwen. De werkelijke prevalentie van astma ligt hoger, omdat niet alle gevallen van astma gediagnosticeerd zijn. Het aantal nieuwe gevallen van astma per jaar is 3,2 per 1000 mannen en 3,7 per 1000 vrouwen. De incidentie is het hoogst bij kinderen en neemt af met de leeftijd. Bij kinderen is astma de meest voorkomende chronische ziekte. Eén op de drie peuters heeft symptomen van astma. Bij de meeste kinderen gaan de klachten binnen één tot twee jaar over. Kinderen met astmasymptomen hebben vaak ook allergie, eczeem of neusklachten [RIVM 2011]. Op kinderleeftijd hebben meer jongens dan meisjes astma. Op volwassen leeftijd komt astma vaker bij vrouwen voor dan bij mannen.

In 2020 overleden 145 personen aan astma: 53 mannen en 92 vrouwen. De mortaliteit in Nederland ten gevolge van astma is 0,6 per 100.000 mannen en 1,0 per 100.000 vrouwen. Vooral op hogere leeftijd sterven mensen als gevolg van astma [volksgezondheidszorg.info 2021].

#### Kengetallen longmedicatie in de apotheek

In 2019 zijn in apotheken in Nederland 901.450 eerste terhandstellingen van inhalatiegeneesmiddelen uitgevoerd aan volwassenen met een luchtwegaandoening (astma, COPD, ACO, luchtweginfectie of andere luchtwegklachten). Per apotheek komt dit neer op ongeveer 451 eerste terhandstellingen: 46% (415.000) hiervan was een terhandstelling van een kortwerkende luchtwegverwijder (SABA). Daarnaast werden ruim 129.500 (14%) inhalatiecorticosteroïden en 192.000 (21%) combinatiepreparaten van ICS met een langwerkende luchtwegverwijder (ICS+LABA) voor het eerst ter hand gesteld [11].

Kinderen (0 tot 18 jaar) met astma of een vermoeden van astma worden in Nederland grotendeels met een SABA en/of een ICS behandeld. In 2019 gebruikten circa 197.500 kinderen een SABA en 91.300 kinderen een ICS (al dan niet in combinatie met een LABA) voor astma, expiratoir piepen, een virale luchtweginfectie of andere luchtwegklachten. In 2019 hebben apothekers in Nederland 199.265 eerste terhandstellingen van astmamedicatie uitgevoerd bij kinderen. Hiervan betrof 70% (140.000) een eerste terhandstelling van een SABA en 22% (43.000) een eerste terhandstelling van een ICS [11].

# 2 FARMACEUTISCHE ZORG ASTMA

## 2.1 ALGEMENE BEHANDELDOELEN ASTMAZORG

De apotheker draagt met het verlenen van farmaceutische zorg bij aan het behalen van de algemene behandeldoelen van astma. Deze algemene behandeldoelen zijn [GINA 2021, LAN 2012]:

- goede astmacontrole, daarbij rekening houdend met de persoonlijke behandeldoelen van de patiënt;
- minimaliseren van risico op longaanvallen, persisterende luchtwegobstructie, beschadiging van de longen en/of luchtwegen, bijwerkingen van geneesmiddelen, overlijden ten gevolge van astma;
- behoud van een zo goed mogelijke longfunctie en bij kinderen ook het behoud van een normale ontwikkeling van de longen.

De algemene behandeldoelen vormen de basis voor een goede astmacontrole. Hierbij wordt gestreefd naar 'goede astmacontrole', voor zover mogelijk haalbaar. Voor de mate van astmacontrole wordt onderscheid gemaakt tussen goede astmacontrole en onvoldoende astmacontrole [12][14]. Redenen voor onvoldoende astmacontrole zijn onder andere: onjuiste inhalatietechniek, onjuist gebruik en een suboptimale farmacotherapie. Houd hier rekening mee bij de begeleiding van de patiënt in zijn medicatiegebruik (zie 2.5). Een goede begeleiding van de patiënt draagt bij aan verbetering van de inhalatietechniek, een betere therapietrouw, minder bijwerkingen en verbetering in de kennis van de patiënt over de medicatie en de aandoening. Dit bevordert goede astmacontrole als ook het behoud van goede astmacontrole [15][16][18].

## 2.2 BEHANDELINGSOVEREENKOMST

### 2.2.1 OVEREENGEKOMEN ZORG

Aanleiding voor de behandelingsovereenkomst tussen de apotheker en de patiënt zijn de zorgvragen van de patiënt. Wanneer de patiënt met astma of met een vermoeden van astma zich tot de apotheker wendt met een zorgvraag, gaan de patiënt en de apotheker een behandelingsovereenkomst aan. Geef de patiënt uitleg over het farmaceutisch zorgaanbod van de apotheek (zie 2.5). Spreek de benodigde farmaceutische zorg met elkaar af. Neem daarin de individuele zorgvragen van de patiënt mee. Deze zorgvragen kunnen gedurende de gehele ziekte-episode van astma optreden. Begeleid de astmapatiënt gedurende diens gebruik van genees- en hulpmiddelen (zie 2.5). De beoogde uitkomsten van deze begeleiding zijn vertrouwen van de patiënt in de farmacotherapie en een veilig en goed gebruik van genees- en hulpmiddelen. Leg de overeengekomen zorg vast in het patiëntendossier en waar van toepassing (volgens samenwerkingsafspraken) in een individueel zorgplan [LAN 2012] [18][19]. Betrek bij kinderen de ouders of de verzorgers altijd bij de overeengekomen zorg.

### 2.2.2 PATIËNTENDOSSIER

De apotheker legt een patiëntendossier aan en past de vastgelegde gegevens toe bij het verlenen van farmaceutische zorg. Maak op regionaal en lokaal niveau met andere zorgverleners samenwerkingsafspraken over welke gegevens relevant zijn voor goede farmaceutische zorg (zie 4.2). Voorbeelden van gegevens zijn: de basisset medicatiegegevens, gegevens over de aandoening astma, gegevens over de behandeling van astma, gegevens voor monitoring van de behandeldoelen en gegevens voor de begeleiding van medicatiegebruik [19].

## 2.3 TER HAND STELLEN

De patiënt start met de farmacotherapeutische behandeling van astma wanneer de diagnose is gesteld. Daarom is het belangrijk dat de diagnose bekend is bij de apotheker. Behandeling van astmaklachten vindt echter vaak plaats voordat de definitieve diagnose astma gesteld is. De behandeling vindt dan plaats op basis van een vermoeden van astma en de daarbij horende zorgvraag van de patiënt (zie 1.2 en 2.5) [2]. De farmacotherapeutische behandeling start over het algemeen met het ter hand stellen van inhalatiemedicatie (zie de KNMP-richtlijn Ter hand stellen [KNMP THS]). Naast het ter hand stellen verleent de apotheker farmaceutische zorg aanvullend op ter hand stellen (zie 2.6). Een terhandstelling begint met een beoordeling van de farmacotherapie. Andere essentiële zorghandelingen rondom een terhandstelling zijn medicatiebewaking (2.4) en begeleiding van de patiënt (2.5).

### Beoordeling farmacotherapie

Beoordeel aan de hand van onderstaande aspecten de farmacotherapeutische behandeling:

- Landelijke behandelrichtlijnen voor astma in de eerste en tweede lijn. De hoeksteen van de behandeling van astma wordt gevormd door de inhalatiecorticosteroiden (ICS) als onderhoudsmedicatie.

Kortwerkende luchtwegverwijders worden als monotherapie niet langer meer aanbevolen bij de behandeling van astma. Wees daarom waakzaam op onbedoeld gebruik van monotherapie SABA. Monotherapie met LABA wordt eveneens ontraden bij astma. Zie module 1 voor het geneesmiddelenbeleid bij astma en verdere toelichting.

- Lokale of regionale afspraken, het individuele zorgplan indien aanwezig.
- Patiëntkenmerken (bijvoorbeeld comorbiditeit, geneesmiddelovergevoeligheden, zelfredzaamheid, contra-indicaties).

Adviseer bij gesignaleerde farmacotherapeutische problemen (FTP's) de arts en de patiënt over de farmacotherapeutische behandeling.

Het geneesmiddelenbeleid bij astma voor volwassenen en kinderen, behorende bij de KNMP-richtlijn Astma, staat in Module 1. Deze module is opgebouwd uit de volgende submodules:

- 1A Geneesmiddelenbeleid bij volwassenen
- 1B Geneesmiddelenbeleid bij kinderen (in ontwikkeling)
- 1C Afbouwen van ICS
- 1D Behandeling van longaanvallen
- 1E Tabel geneesmiddelen bij astma

## 2.4 MEDICATIEBEWAKING [KNMP 2021]

Voer de medicatiebewaking uit volgens de stappen uit de KNMP-richtlijn Medicatiebewaking [KNMP MB]: signaleren, analyseren en afhandeling van farmacotherapiegerelateerde problemen (FTP's). Leg de gegevens vast in het patiëntendossier [19].

Wees bij de medicatiebewaking van de patiënt met astma waakzaam bij de volgende situaties:

- doseringsprobleem (2.4.1)
- ontbreken preventieve medicatie (2.4.2)
- dubbelmedicatie (2.4.3)
- cumulatie van bijwerkingen (2.4.4)
- comorbiditeit (2.4.5)
- zwangerschap en borstvoeding (2.4.6)
- gebruik andere geneesmiddelen (2.4.7)

De meeste medicatiebewaking vindt plaats rondom de uitgifte van een geneesmiddel. Maak na signalering van een FTP een inschatting van de risico's. Stem af met de arts indien wijziging van het farmacotherapeutische behandeling geïndiceerd is en begeleidt de patiënt (zie 2.5). Naast medicatiebewaking bij het moment van uitgifte kan de apotheker ook los van dit moment bewaken door pro-actief de medicatiegegevens van astmapatiënten te screenen op suboptimale farmacotherapie. Hiertoe behoren bijvoorbeeld FTP's zoals overgebruik van 'zo nodig medicatie' of ondergebruik van inhalatiecorticosteroiden. Instrumenten voor dit type medicatiebewaking zijn geautomatiseerde beslissingsondersteunde algoritmes zoals Medisch Farmaceutische Beslisregels (MFB's). MFB's kunnen onderdeel zijn van het AIS, maar ook van zorgschillen voor het AIS of andere e-health-applicaties [31].

### 2.4.1 DOSERINGSPROBLEEM

Wees ten aanzien van doseringsproblemen bij astmapatiënten waakzaam op suboptimaal gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders (zoals bij overgebruik 'zo nodig' medicatie), suboptimaal gebruik van inhalatiecorticosteroiden (bijvoorbeeld ondergebruik en therapieontrouw) en gebruik prednisolonstootkuur (een indicatie voor onvoldoende astmacontrole).

#### Overgebruik 'zo nodig'-medicatie

Toenemend gebruik van 'zo nodig' medicatie ('zo nodig' SABA of 'zo nodig' ICS/formoterol) kan een signaal zijn dat de astmacontrole verslechtert en dat aanpassing van de behandeling nodig is. Onderzoek bij overgebruik de oorzaken. Oorzaken voor het overgebruik kunnen onder andere zijn:

- De patiënt ondervindt direct effect van de 'zo nodig' medicatie in tegenstelling tot zijn onderhoudsmedicatie en gebruikt de 'zo nodig' medicatie daarom vaker, al dan niet in plaats van de onderhoudsmedicatie met therapieontrouw van de onderhoudsmedicatie mogelijk als gevolg.

- De inhalatietechniek van de patiënt is incorrect, waardoor de patiënt mogelijk onvoldoende onderhoudsmedicatie binnenkrijgt met meer luchtwegklachten als gevolg. De patiënt heeft dan vaker de 'zo nodig' medicatie nodig. Begeleid de patiënt in het gebruik van zijn inhalator (zie 2.5.4).
- Suboptimale dosering onderhoudsmedicatie: de dosering van de onderhoudsdosering is niet optimaal om de klachten van de patiënt onder controle te krijgen, waardoor de patiënt vaak zijn 'zo nodig' medicatie nodig heeft.
- Sommige patiënten reageren minder goed op een normale dosering van een kortwerkende luchtwegverwijder en hebben voor een merkbaar effect een hogere dosering nodig [22].

Ga bij signalering van overgebruik 'zo nodig' medicatie in gesprek met de patiënt. Ga na wat de onderliggende oorzaak is en vorm op basis van de bevindingen een advies. Stem af met arts en patiënt en adviseer bij ongewenst en onbedoeld overgebruik over een passende oplossing. Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19].

### Ondergebruik inhalaticorticosteroïden

Er is sprake van ondergebruik van ICS wanneer de patiënt de ICS niet volgens het farmacotherapeutisch behandelplan gebruikt, bijvoorbeeld alleen in geval van klachten of helemaal niet. Hier kunnen verschillende redenen aan ten grondslag liggen:

- Ondergebruik van onderhoudsmedicatie kan gewenst zijn, zoals bij seizoensgebonden klachten of bij verbetering van klachten (bijvoorbeeld door prikkelreductie).
- De patiënt kan zorgen hebben over bijwerkingen. Dit kan een reden zijn om de medicatie niet (langer) te gebruiken. Bespreek eventuele knelpunten met de patiënt (zie 2.5).
- De patiënt ondervindt niet direct het effect van de onderhoudsmedicatie, dit in tegenstelling tot het direct optredende effect van de luchtwegverwijder. Leg de patiënt dan de werking van 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie uit (zie 2.5). Belicht hierbij het belang van onderhoudsmedicatie, de risico's van overgebruik van 'zo nodig' medicatie en van ondergebruik van onderhoudsmedicatie. Overweeg in afstemming met arts en patiënt het gebruik van de combinatie formoterol/ICS in één inhalatiedevice.

Onderzoek bij ongewenst ondergebruik de mogelijke knelpunten. Vorm op basis van de bevindingen een advies en stem dit af met de arts en de patiënt. Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19].

### Signaal voor mogelijk doseringsprobleem: prednis(ol)onstootkuur

Een prednisolonstootkuur is geïndiceerd bij een longaanval. Eén prednis(ol)onstootkuur kan al een signaal zijn dat de astma niet goed onder controle is. Wees daarom waakzaam bij astmapatiënten die een prednis(ol)onstootkuur nodig hebben. Wees bij deze patiënten alert op mogelijk suboptimale farmacotherapie en/of onjuiste inhalatietechniek. Adviseer, indien van toepassing, arts en patiënt over een passende oplossing. Maak samenwerkingsafspraken over de begeleiding van de patiënt ten aanzien van longaanvallen (zie 2.5.5). Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19].

## 2.4.2 ONTBREKEN PREVENTIEVE MEDICATIE

Wees waakzaam op het ontbreken van preventieve medicatie om schade en/of ongemak van de astmamedicatie te verminderen of te voorkomen. Bij langdurig gebruik (> 3 maanden) van orale corticosteroïden  $\geq 7,5$  mg prednison (equivalent) is er risico op osteoporose en is osteoporoseprofylaxe met bisfosfonaten mogelijk geïndiceerd. GINA adviseert dan om preventieve maatregelen te nemen: voldoende beweging en voldoende inname van calcium en vitamine D. Bij kinderen is dit geen algemeen beleid en wordt dit individueel door de hoofdbehandelaar bekeken. Bij volwassen patiënten hangt het van diverse factoren af. Bij postmenopauzale vrouwen, mannen van 70 jaar en personen met een verminderde botmineraaldichtheid die langer dan 3 maanden orale corticosteroïden met een dosis van  $\geq 7,5$  mg prednison (equivalent) per dag (gaan) gebruiken bestaat een indicatie voor behandeling met een bisfosfonaat. Dit geldt ook voor alle andere leeftijdsgroepen die langer dan 3 maanden behandeld moeten worden met glucocorticosteroïden met een dosis van  $\geq 15$  mg/dag prednison (equivalent). Ga na of preventieve medicatie ontbreekt en adviseer arts en patiënt over het eventueel toevoegen van preventieve medicatie en/of een eventuele botdichtheidsmeting. Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier.[19].

### 2.4.3 DUBBELMEDICATIE

Wees waakzaam op dubbelmedicatie van astmamedicatie. Veel patiënten met astma zijn onder behandeling bij meerdere artsen. Bij het starten van een nieuw astmageneesmiddel bestaat het risico dat de patiënt onbedoeld daarnaast het oude geneesmiddel uit dezelfde farmacotherapeutische klasse blijft gebruiken.

Ook bij omzetting van merk of label van de astmamedicatie is het mogelijk dat de patiënt start met het nieuwe merk of label en het oude merk of label blijft gebruiken. Analyseer bij dubbelmedicatie het risico en ga na of de dubbelmedicatie een onbedoelde keuze is. Adviseer bij onbedoeld voorschrijven van dubbelmedicatie arts en patiënt. Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19].

### 2.4.4 CUMULATIE VAN BIJWERKINGEN

Wees waakzaam op gecombineerd gebruik van geneesmiddelen met eenzelfde patroon van bijwerkingen maar uit verschillende farmacotherapeutische klassen zoals lang- en kortwerkende luchtwegverwijders of orale en inhalatiecorticosteroïden, al dan niet in combinatie met geneesmiddelen voor andere aandoeningen. Bij signalering van een FTP met betrekking tot cumulatie van bijwerkingen maakt de apotheker een inschatting van de kans op en de ernst van de mogelijke schade en adviseert arts en patiënt over de verdere afhandeling, zoals bijvoorbeeld stoppen of vervanging van medicatie en/of het monitoren van de patiënt. Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19].

### 2.4.5 COMORBIDITEIT

Bij patiënten met astma kan comorbiditeit voorkomen. Een comorbiditeit kan zich onafhankelijk van astma ontwikkelen, of juist oorzakelijk gerelateerd zijn aan de astma(behandeling). De apotheker is hierbij waakzaam op mogelijke verergering van de klachten. Hiervoor is het belangrijk dat de apotheker op de hoogte is van eventuele comorbiditeit. Goede overdracht van medicatiegegevens is een belangrijke randvoorwaarde voor implementatie (zie addendum implementatiebevorderende en belemmerende factoren en Richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens in de keten') [RL MO 2019]. Maak bij signalering van mogelijke comorbiditeit een risicoinschatting van FTP's en adviseer arts en patiënt. Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19]. De apotheker is waakzaam bij:

- **Cardiovasculaire aandoeningen**

Wees waakzaam bij cardiovasculaire aandoeningen, waarbij hartfrequentieverhoging ongewenst is zoals bij instabiele angina pectoris, ernstig hartfalen en atriumfibrilleren. Dit geldt ook voor bèta-2-agonisten per inhalatie, vooral bij veelvuldig gebruik en/of in hoge doseringen. Adviseer de behandelend arts over de keuze van de farmacotherapie en over de begeleiding van de patiënt met cardiovasculaire aandoeningen en astma. Adviseer de patiënt contact op te nemen met de (huis)arts en/of de apotheker als er hartkloppingen optreden. Bèta-2-sympathicomimetica dienen vermeden te worden bij patiënten met een lang QT-intervalsyndroom, aangezien levensbedreigende hartritmestoornissen kunnen optreden. Een astma-aanval kan echter ook levensbedreigend zijn. Overleg met de arts over een passende farmacotherapeutische behandeling. Overweeg bij cardiale patiënten een anticholinergicum als alternatief voor een bèta-2-sympathicomimeticum. Wees daarbij waakzaam: ook een anticholinergicum kan hartkloppingen geven, echter minder frequent dan bèta-2 agonisten (<1%). Belangrijk is om bij veelvuldig gebruik en hoge doseringen van SABA en LABA bij deze patiëntengroep het serum kalium te controleren in verband met het verlagen van het kalium door het SABA en LABA en het verhoogd risico op cardiale bijwerkingen.[22][24]

Wees bij cardiovasculaire aandoeningen ook waakzaam bij orale corticosteroïden (OCS). OCS kunnen een lichte verhoging van zowel het cholesterolgehalte als het triglyceridgehalte geven. Daarnaast kunnen OCS een verhoging van de bloeddruk en een verhoogde kans op hartfalen geven.

- **Diabetes mellitus**

Ernstige longaanvallen bij astma worden vaak behandeld met OCS [7]. Systemisch gebruik van glucocorticosteroïden in een dagdosering van > 7,5 mg prednison (equivalent) kan het bloedglucosegehalte verhogen. Adviseer bij starten, stoppen en doseringswijziging extra controle van de glucosespiegel. Wees daarnaast waakzaam in de volgende situaties en begeleid de patiënt hierin (zie de KNMP-richtlijn Diabetes [KNMP Diabetes]):

- Adviseer gebruikers van orale bloedglucoseverlagende middelen (en/of GLP-1 agonisten) die een injectie of een stootkuur (tot 10 dagen) met corticosteroïden krijgen, bij hyperglykemische klachten en/of infecties de bloedglucosewaarde aan het einde van de middag te (laten) bepalen. Eventuele bacteriële infecties kunnen namelijk langer aanhouden of verergeren bij hoge bloedsuikers (> 14 mmol/l).
- Adviseer de bloedglucosewaarde altijd te (laten) bepalen indien de behandeling met corticosteroïden langer dan 10 dagen gaat duren. Adviseer insulinegebruikers die systemische glucocorticosteroïden krijgen, om altijd contact op te nemen met de zorgverlener die de insuline-instelling regelt en om meerdere malen per dag glucosewaarden te bepalen, afhankelijk van het insulinerégime (één-, twee- of viermaal daags régime).
- Adviseer de dagdosering glucocorticoïd in één daggift toe te passen. Na een korte stootkuur met corticosteroïden is het effect op de glucoseregeling vaak al na een dag verdwenen. Bij het geleidelijk afbouwen van corticosteroïden wordt de insuline in 2-3 weken afgebouwd op basis van dagcurves.
- Informeer de patiënt over de mogelijke invloed van OCS op de glucosehuishouding. Leg uit dat het effect op de glucosehuishouding tijdelijk is en adviseer de patiënt om contact op te nemen met de arts en/of de apotheker bij ontregeling van de bloedsuiker.

- **Hypo-/hyperthyroïdie**

Bèta-2-agonisten kunnen bij patiënten met ernstige en met name onderbehandelde of onvoldoende stabiele hyperthyroïdie een verhoging van de hartfrequentie geven [22]. Dit geldt ook voor bèta-2-sympathicomimetica per inhalatie, vooral bij veelvuldig gebruik en/of in hoge doseringen. Stem af met de arts over de nodige monitoring danwel begeleiding van de patiënt met schildklierandoening en astma. Informeer de patiënt over mogelijke hartkloppingen en adviseer de patiënt om contact op te nemen met de arts en/of de apotheker als er hartkloppingen optreden.

- **Glaucoom en cataract**

Bij langdurig gebruik van systemische corticosteroïden kan een verhoogde oogboldruk optreden. Dit risico bestaat ook voor langdurig gebruik van hooggedoseerde corticosteroïden per inhalatie en bij intranasaal gebruik. Langdurig ICS-gebruik wordt geassocieerd met een verhoogd risico op glaucoom en cataract [23]. Ook LAMA (long acting muscarinic antagonist) gebruik wordt geassocieerd met een verhoogd risico op glaucoom bij verneveling. Verneveld anticholinergicum kan een direct effect op het oog hebben en bij ouderen vaker glaucoom veroorzaken. Dit kan voorkomen worden door een mondstuk te gebruiken in plaats van een ademhalingsmasker. Informeer de arts en patiënt hierover en stem indien nodig af over een alternatief ten aanzien van de farmacotherapeutische behandeling. Adviseer glaucoom- en cataractpatiënten ICS-gebruik te melden aan de behandelend oogarts.

- **Myasthenie**

OCS kunnen in sommige gevallen de klachten bij myasthenie verergeren. Echter worden OCS ook gebruikt als therapie bij myasthenie. Bespreek dit met de patiënt en wees waakzaam op mogelijk verergeren van de myasthenie klachten (algemene spierzwakte, dubbelzien, omlaag hangen bovenste ooglid, slik- en kauwproblemen en ademhalingsmoeilijkheden). Attendeer de voorschrijver op het mogelijk verergeren van de myasthenie klachten.

- **Porfyrie**

Bij patiënten met porfyrie – een stofwisselingsziekte waarbij de hemoglobineaanmaak verstoord is – kan inhalatiemedicatie een aanval van porfyrie veroorzaken. Om welke (inhalatie)medicatie het gaat, is af te leiden uit de 'lijst (mogelijk) onveilige medicatie bij porfyrie' [KNMP 2021]. Een aanval van porfyrie kan zich uiten in klachten als ernstige buikpijn, vermoeidheid, rugpijn, psychische klachten, oogaandoeningen en uitlokking van epileptische aanvallen. Wees waakzaam bij patiënten met porfyrie, ga na of de betreffende medicatie mogelijk een aanval van porfyrie uit kan lokken. Stem hierover met de arts en patiënt af en adviseer indien van toepassing over een alternatief ten aanzien van de farmacotherapeutische behandeling.

- **Psychische aandoeningen**

Glucocorticosteroïden geven bij langdurig systemisch gebruik mogelijk depressieve klachten. Daarnaast kunnen OCS in hoge doseringen mogelijk klachten geven die verwant zijn aan een psychose, delirium of manisch/depressieve klachten. Ook montelukast geeft mogelijk psychische klachten [25]. Wees waakzaam bij systemisch glucocorticoïdgebruik en montelukastgebruik bij patiënten met een psychische stoornis. Stem hierover af met de arts als ook over de nodige begeleiding danwel monitoring van de patiënt.

## 2.4.6 ZWANGERSCHAP, KINDERWENS EN BORSTVOEDING

### Zwangerschap

Ga na of de astmamedicatie geschikt is voor de zwangere patiënt. Adviseer de patiënt en arts over een passende farmacotherapeutische behandeling, de eventuele risico's van astmamedicatie en risico's van onderbehandeling van astma. Breng de zorgen van de patiënt in kaart, stel de patiënt gerust en verwijs zo nodig door. Leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19].

Zwangere vrouwen met astma hebben een hoger risico op longaanvallen, vooral gedurende het tweede trimester. Veranderingen in de hormoonhuishouding, suboptimaal gebruik van onderhoudsmedicatie of de (verhoogde vatbaarheid voor) virale infecties kunnen hieraan ten grondslag liggen. Het is belangrijk om astma tijdens de zwangerschap te blijven behandelen. Het niet behandelen van astma kan leiden tot onvoldoende zuurstoftoevoer naar de foetus, zwangerschapshypertensie, partus prematurus, groeivertraging en een laag geboortegewicht. Onvoldoende kennis van en angst voor bijwerkingen van astmamedicatie dragen mogelijk bij aan een onderbehandeling van de astma.

Tijdens de zwangerschap kan de astma worden behandeld met beclometason, budesonide, fluticason(propionaat) als onderhoudsmedicatie en salbutamol, terbutaline, salmeterol en formoterol als luchtwegverwijder. Onvoldoende gegevens zijn bekend over het gebruik van de overige inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijders tijdens de zwangerschap. Bij onvoldoende controle van astma wordt de patiënt over het algemeen door de longarts behandeld.

De ervaring met montelukast tijdens de zwangerschap is beperkt. Prednisolon passeert de placenta nauwelijks. De foetale serumconcentratie is bij prednisolon ongeveer 10% van de maternale serumconcentratie. Het kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Echter, chronisch gebruik in hogere doseringen (> 10 mg/dag prednison equivalent geeft mogelijk intra-uteriene groeivertraging. Chronisch gebruik in het derde trimester kan mogelijk neonatale bijnierschorsuppressie veroorzaken. Toch weegt bij een ernstige longaanval het voorkómen van een hypoxemie zwaarder dan de eventuele risico's van systemische glucocorticosteroiden, en wordt een longaanval tijdens de zwangerschap op dezelfde manier behandeld als buiten de zwangerschap [KNMP 2021, NHG Astma 2020].

Een multidisciplinaire richtlijn 'Zwangerschap en astma' voor onder andere apothekers, longartsen, huisartsen, verloskundigen, gynaecologen en kinderartsen is momenteel in ontwikkeling.

### Kinderwens

Geef volgens ketenafspraken voorlichting over astma(medicatie) en zwangerschap, indien een zwangerschapswens van de patiënt bij de apotheker bekend is. Dit draagt bij tot het minimaliseren van ongewenst ondergebruik van astmamedicatie en veilig gebruik van medicatie bij een zwangerschap.

### Borstvoeding

Het geven van borstvoeding heeft voor zowel moeder als kind positieve gezondheidseffecten in het algemeen. Een preventief effect van borstvoeding op het ontstaan van astma is echter tot op heden nog niet aangetoond. Ga na of de astmamedicatie geschikt is voor patiënten die borstvoeding geven. Adviseer de arts en patiënt hierover. Salbutamol of terbutaline hebben als kortwerkende luchtwegverwijder de voorkeur. Beiden gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk, maar laten geen nadelige effecten bij de zuigeling zien. Ook formoterol of salmeterol kunnen overwogen worden, alleen bij gebruik van hoge doseringen kan dit rusteloosheid en tachycardie geven bij de zuigeling. Van andere luchtwegverwijders is niet bekend of ze veilig zijn bij het geven van borstvoeding. De inhalatiecorticosteroiden beclometason, budesonide, ciclesonide en fluticason(propionaat) kunnen veilig worden gebruikt bij borstvoeding. Van andere inhalatiecorticosteroiden (ICS) is niet bekend of ze veilig zijn bij borstvoeding. predniso(lon) gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinddosis is ongeveer 1-2%. Het kan kortdurend tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt. Bij langdurig gebruik wordt aangeraden om na inname 3-4 uur te wachten met voeden. Bij langdurig gebruik van hoge doseringen dienen de groei en ontwikkeling van de zuigeling te worden gemonitord. Er is beperkte ervaring met montelukast tijdens het geven van borstvoeding. Het gaat in zeer kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Echter, montelukast kan mogelijk psychische bijwerkingen geven [25] [KNMP 2021].

## 2.4.7 GEBRUIK ANDERE GENEESMIDDELEN

Geneesmiddelen voor andere aandoeningen dan astma kunnen invloed hebben op de astma. Wees waakzaam bij onderstaande geneesmiddelen. Adviseer arts en patiënt en leg de bevindingen en afspraken vast in het patiëntendossier [19].

- **ACE-remmers**

ACE-remmers kunnen (prikkel)hoestklachten veroorzaken. Adviseer arts en patiënt bij het optreden van prikkelhoest over het omwisselen van de ACE-remmer naar een angiotensine-II-receptorantagonist, waarbij deze bijwerking in mindere mate voorkomt.

- **Bètablokkers**

Niet-cardioselectieve en hooggedoseerde cardioselectieve bètablokkers kunnen bij patiënten met astma bronchoconstrictie veroorzaken en het effect van bèta-2-sympathicomimetica verminderen. Astmapatiënten worden bij voorkeur niet behandeld met een bètablokker. Indien een bètablokker de enige of eerste keus is, kunnen cardioselectieve blokkers toegepast worden in een standaarddosering. Als profylaxe kan een bèta-2-sympathicomimetica, ipratropium of tiotropium geadviseerd worden in combinatie met een selectieve bèta-blokker. Ook bètablokkers in oogdruppels voor de behandeling van glaucoom kunnen bronchoconstrictie geven. Dit treedt meestal vrijwel direct op na het starten van de therapie. Systemische absorptie wordt niet altijd voldoende verminderd door na het druppelen de ogen enkele minuten te sluiten en gelijktijdig de traanbuis dicht te drukken. Bètablokkers in oogdruppels worden dan ook afgeraden bij patiënten met astma. Overleg indien van toepassing met arts en patiënt over een passende oplossing.

- **Opioiden**

Opioiden hebben een dosisafhankelijk dempend effect op de ademhaling. Bij patiënten met ernstige astma kan dit mogelijk leiden tot ademhalingsproblemen. In de SmPC's van verschillende opioïden wordt ademhalingsdepressie of astma bronchiale als contra-indicatie genoemd. Dit kan echter onvoldoende worden onderbouwd met beschikbare literatuur. Als opioïden worden gedoseerd op geleide van de pijn treden zelden ademhalingsproblemen op. Informeer de arts en patiënt hierover.

- **NSAID's/salicylaten**

Bij astmapatiënten kunnen NSAID's/salicylaten ernstige, soms levensbedreigende bronchoconstrictie geven: 5-20% van de astmapatiënten reageert overgevoelig op NSAID's/salicylaten. Dit is bekend als NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD) of aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD, voorheen bekend als aspirin-induced asthma) [5]. De reactie treedt meestal binnen enkele uren na inname op, maar kan zich ook pas na een aantal weken openbaren. Dit geldt zowel voor orale als oculaire NSAID's/salicylaten. Salicylaatovergevoeligheid komt vaak voor in combinatie met ernstig astma en neuspoliepen en/of chronische rinosinusitis. Adviseer in geval van overgevoeligheid paracetamol of een selectieve COX-2-remmer (cave cardiovasculaire complicaties en overgevoeligheid voor COX-2 remmers). Bespreek met de patiënt het mogelijke risico op salicylaatovergevoeligheid bij terhandstelling van NSAID's op recept of als zelfzorgmedicatie. Daarnaast is het van belang om tijdens het eerste begeleidingsgesprek bij astma aandacht te schenken aan dit risico, zodat patiënten waakzaam zijn bij gebruik van pijnstillers als zelfzorgmedicatie. Adviseer, indien overgevoeligheid niet bekend is, bij gebruik van een NSAID de patiënt om bij optreden van benauwdheid te stoppen met het NSAID en contact op te nemen met de arts. Adviseer de arts over een passende farmacotherapeutische behandeling. Bij AERD is naast ICS soms ook OCS nodig voor de behandeling. Indien een NSAID/salicylaat echt geïndiceerd is, kan een combinatie met een leukotriënantagonist overwogen worden (cave bijwerkingen van montelukast [25]). Aan de door NSAID's/salicylaten geïnduceerde bronchusconstrictie ligt mogelijk een verhoging van de leukotriënenproductie ten grondslag door remming van de prostaglandinesynthese [25].

- **Parasympathicomimetica**

Parasympathicomimetica (bijvoorbeeld galantamine, rivastigmine, distigmine, pyridostigmine, neostigmine), kunnen bronchoconstrictie, verhoogde mucusproductie in de bronchiën en daarmee verergering van klachten veroorzaken bij patiënten met astma. Stem af met de arts over het toevoegen van een bèta-2-sympathicomimetica en/of ipratropium of tiotropium per inhalatie ter profylaxe van bronchoconstrictie. Informeer de patiënt over mogelijke klachten en vraag de patiënt bij een tweede of vervolgitgifte van de parasympathicomimetica of de patiënt deze bijwerking ondervindt. Adviseer bij het optreden van bijwerkingen arts en patiënt over een passend alternatief.



- **Intranasale corticosteroiden en antihistaminica**

Allergische rinitis en astma komen vaak samen voor. Intranasale corticosteroiden en antihistaminica kunnen worden gebruikt bij de behandeling van rinitis, maar niet voor het behandelen van de astmasymptomen. Bij patiënten met astma die klachten hebben van allergische rinitis lijkt het zinvol de behandeling van de rinitis te optimaliseren. Het is belangrijk om de lengtegroei regelmatig te controleren bij kinderen die zowel intranasale als inhalatiecorticosteroiden gebruiken. Adviseer de arts en patiënt [4][8][9].

- **Conserveermiddelen**

Conserveermiddelen in inhalatievloeistof voor meermalig gebruik, zoals benzalkoniumchloride, kunnen bronchoconstrictie veroorzaken. Adviseer bij overgevoeligheid het gebruik van een inhalatievloeistof zonder conserveermiddel (flacons voor eenmalig gebruik).

## 2.5 PATIËNTENBEGELEIDING

### Initiële behandelfase

De begeleiding van de patiënt met astma begint met een initiële behandelfase (circa 3 maanden) waarin het eerste en het tweede begeleidingsgesprek plaatsvindt. In de initiële behandelfase is de diagnose astma niet altijd zeker. Het maken van afspraken met de arts over het uitwisselen van de diagnose (astma, vermoeden van astma, ACO) is van belang voor een goede begeleiding van de patiënt (4.2) [2][10]. Het doel van de begeleiding in de initiële fase is om de patiënt in te stellen op de farmacotherapeutische behandeling. Voor het slagen van de farmacotherapeutische behandeling bij astma is het nodig dat de patiënt zijn behandeling begrijpt, er achter staat en in staat is zijn inhalatiemedicatie goed te gebruiken [LAN ZI 2019]. Het kunnen inpassen van de behandeling in het dagelijks leven (werk, school, sport) is daarbij belangrijk. Zie ook het addendum patiëntenperspectiefonderzoek en de noot Patiëntenperspectief [6].

### Chronische behandelfase

Na de initiële fase volgt een chronische behandelfase. Deze fase kan jaren duren. Gedurende deze fase kan de farmacotherapeutische behandeling vaak wijzigen naargelang de mate van astmacontrole. Daarbij kunnen nieuwe zorgvragen, comorbiditeiten en knelpunten bij de patiënt ontstaan. Goede begeleiding van de patiënt in de chronische behandelfase is belangrijk om ervoor te zorgen dat de farmacotherapeutische behandeling blijft aansluiten bij de patiënt en dat de patiënt zijn medicatie goed blijft gebruiken [15]. De patiënt kan na verloop van tijd bewust of onbewust minder nauwkeurig omgaan met zijn geneesmiddelen, het doel van de farmacotherapeutische behandeling uit het oog verliezen en/of de inhalatietechniek minder goed gaan beheersen. Dit kan invloed hebben op de astmacontrole [LAN ZI 2019]. E-health begeleidingsprogramma's kunnen ondersteuning bieden bij het monitoren van de astma [31].

### Begeleidingsgesprekken

Begeleid de patiënt door het voeren van begeleidingsgesprekken gedurende de contactmomenten met de patiënt. Bevorder in deze begeleiding het zelfmanagement van de patiënt opdat hij zijn eigen gezondheidstoestand kan monitoren en hierop kan reageren als deze verandert [18]. Mogelijk kunnen e-health applicaties ondersteuning bieden bij de patiëntenbegeleiding [31].

Volg voor de begeleidingsgesprekken bij astma de KNMP-richtlijn Consultvoering [KNMP-Consult]. Houd bij de begeleiding rekening met de kennis- en informatiebehoefte als ook met het begripsniveau van de patiënt. Voer deze begeleidingsgesprekken tijdens de contactmomenten met de patiënt. Deze contactmomenten zijn de uitgiftemomenten van de genees- en hulpmiddelen of momenten los van de uitgiftemomenten. Betrek bij patiënten met mantelzorgers ook deze in de begeleiding. Betrek bij de begeleiding van kinderen met astma ook de ouders/verzorgers. Het perspectief van de ouders/verzorgers is bepalend voor het geneesmiddelengebruik van kinderen [6]. Wees bij de begeleiding van adolescenten met astma ervan bewust dat zij een minder besef van de noodzaak van het geneesmiddelgebruik kunnen hebben. Voor de aanbevelingen vanuit het patiëntenperspectief zie hoofdstuk 3.

## 2.5.1 EERSTE BEGELEIDINGSGESPREEK ASTMA

Het eerste begeleidingsgesprek astma is op basis van de diagnose astma of het vermoeden van astma (zie 1.1 reikwijdte). Ga na of de diagnose bekend is bij de patiënt. Het doel van het gesprek is dat de patient een verbinding kan maken tussen de (vermoedelijke) diagnose astma, het gebruik van geneesmiddelen en de te verwachten uitkomsten voor zichzelf. Onderzoek daarom wat de patient al weet en wil weten over de aandoening astma, het geneesmiddel en de farmacotherapeutische behandeling. Neem hierin de verwachtingen, wensen en zorgen van de patiënt mee.

Ga na of de patiënt zijn behandeling met geneesmiddelen begrijpt, opdat hij daardoor zijn geneesmiddelen goed kan gaan gebruiken [6]. Denk hierbij aan kennis van de verschillen tussen 'zo nodig'- en onderhoudsbehandeling. Goede uitleg over inhalatiemedicatie bij een eerste begeleidingsgesprek astma draagt bij aan het voorkomen van overgebruik 'zo nodig medicatie' en ondergebruik onderhoudsmedicatie (zie 2.4.1) [7][16][17].

Ga na of de patiënt zijn inhalator goed kan gebruiken en ga na of de patiënt weet hoe hij moet handelen bij een longaanval (zie 2.5.4 en 2.5.5) [7][16][17]. Geef, indien van toepassing, aanvullende adviezen over mogelijke preventieve leefregels zoals gezonde leefstijl, stoppen met roken, prikkelreductie (zie 2.6.7) en waakzaamheid op mogelijke salicylaatovergevoeligheid (zie 2.4.7 en 2.6) [5][20][21].

Maak afspraken met de patiënt over het tweede begeleidingsgesprek astma. De tweede terhandstelling van onderhoudsmedicatie bij astma vindt over het algemeen na een maand plaats op het moment van een tweede uitgifte, wanneer de medicatievoorraad van de patiënt (bijna) op is. Bij een vermoeden van astma kan het zijn dat de patiënt nog geen onderhoudsmedicatie krijgt, maar alleen medicatie voor 'zo nodig gebruik'. In deze situatie kan het zijn dat de tweede terhandstelling pas na 3 maanden plaatsvindt. Het verdient daarom de aanbeveling om het tweede begeleidingsgesprek eerder te laten plaatsvinden. Een mogelijk geschikt moment zou kunnen zijn om dit te laten samenvallen met het tweede consultgesprek bij de arts, dat over het algemeen binnen 2 tot 6 weken plaatsvindt. Het zorgpad inhalatiemedicatie adviseert een evaluatiemoment 2 weken na de eerste uitgifte [NHG astma 2020, LAN ZI 2019]. E-health applicaties in de vorm van begeleidingsprogramma's, al dan niet gekoppeld aan een zorgschil, zouden hierbij ondersteuning kunnen bieden [31]. Stem af met ketenpartners over een geschikt evaluatiemoment, de rollen en verantwoordelijkheden (zie 4.2). Leg de afspraken vast in het patiëntendossier [19].

## 2.5.2 TWEEDE BEGELEIDINGSGESPREEK ASTMA

Bij het tweede begeleidingsgesprek heeft de patiënt ervaring met het geneesmiddel en wordt de patiënt gevraagd deze ervaring in te brengen. Ga na of de diagnose astma is vastgesteld indien dit in het eerste begeleidingsgesprek nog niet bekend was [2]. Loop met de patiënt eventuele gemaakte afspraken uit het eerste begeleidingsgesprek langs. Een tweede begeleidingsgesprek geeft ook de mogelijkheid om onderwerpen die niet in het eerste begeleidingsgesprek besproken zijn of hernieuwd aandacht behoeven, te bespreken met de patiënt.

Onderzoek wat de ervaringen van de patiënt zijn met het astmageneesmiddel en of de patiënt knelpunten ervaart zoals bijwerkingen of zorgen over bijwerkingen [6]. Adviseer de patiënt bij signalering van bijwerkingen en/of zorgen over bijwerkingen. Mogelijke adviezen zijn: preventieve leefregels, wijziging in de dosering, overstappen naar een ander geneesmiddel, vervolgebegleidingsgesprekken met de patiënt om stapsgewijs samen te kijken hoe het gaat, of een terugverwijzing naar de arts (zie tabel 1 voor voorbeelden).

**Tabel 1: Voorbeelden van specifieke bijwerkingen en mogelijke adviezen**

(Terugkerend) Orofaryngeale candidiasis bij ICS	Ga na of patiënt de mond spoelt na gebruik ICS. Adviseer indien nodig om na inhalatie de mond een aantal keren met water te spoelen (gorgelen en uitspugen).
Heesheid bij ICS (poeder):	Adviseer de patiënt over mogelijk overstappen naar een dosis-aerosol met voorzetkamer, indien van toepassing. Overstappen naar een andere soort ICS kan mogelijk ook helpen. Logopedie kan bij aanhoudend heesheid worden overwogen. Stem af met arts over een passende oplossing.
Slaapproblemen bij inhalatiemedicatie	Adviseer de patiënt over mogelijk aanpassen van inhalatiemomenten.
Tandcariës bij SABA	Adviseer de patiënt om niet vlak voor het tandenpoetsen te inhaleren en, indien van toepassing, over overstappen naar een dosis-aerosol met voorzetkamer. Adviseer de patiënt om ter preventie van tandcariës de mond na het inhaleren goed te spoelen.
Trillen en/of onrust bij LABA en/of SABA	Adviseer arts en patiënt over overstappen op een ander geneesmiddel, bijvoorbeeld resp. LAMA of SAMA bij volwassenen
Nachtelijke spierkrampen bij LABA	Adviseer arts en patiënt over overstappen op een ander geneesmiddel.

Maak in het tweede begeleidingsgesprek astma afspraken over de vervolfbegeleidingsgesprekken. Leg aan de patiënt uit met welke zorgvragen hij bij de apotheker terecht kan, zodat eventuele vragen en problemen tijdig gesignaleerd en opgelost kunnen worden. Maak een inschatting in hoeverre de patiënt zijn farmacotherapeutische behandeling begrijpt en in hoeverre de patiënt in staat is zijn inhalatiemedicatie goed te gebruiken. Maak indien nodig en/of indien er behoefte is bij de patiënt een afspraak voor een vervolfbegeleidingsgesprek. Leg de gegevens van het tweede begeleidingsgesprek vast in het patiëntendossier [19].

### 2.5.3 VERVOLGBEGELEIDINGSGESPREKKEN BIJ ASTMA

Na het eerste en het tweede begeleidingsgesprek is over het algemeen de initiële behandelfase beëindigd en start de chronische behandelfase. De meeste patiënten met astma zullen daarna een lange tijd inhalatiemedicatie gebruiken. In deze fase begeleidt de apotheker de patiënt in vervolfbegeleidingsgesprekken. Contactmomenten met de patiënt hiervoor zijn in de regel de momenten van terhandstelling van astmamedicatie, maar het kunnen ook momenten los van de terhandstelling zijn. Maak in de chronische behandelfase gebruik van de contactmomenten. Ga tijdens deze contactmomenten na of er aanleiding is voor een vervolfbegeleidingsgesprek. Een vervolfbegeleidingsgesprek kan plaatsvinden op initiatief van:

- de patiënt, wanneer deze een zorgvraag heeft bij de terhandstelling van een astmageneesmiddel of een zorgvraag heeft aanvullend op het terhandstellen, los van een moment van uitgifte (zie 2.3 en 2.6). De patiënt kan tijdens de chronische behandelfase nieuwe zorgvragen, bijwerkingen en andere knelpunten omtrent het medicatiegebruik ontwikkelen [6].
- de apotheker, naar aanleiding van afspraken met de patiënt en/of naar aanleiding van samenwerkingsafspraken met ketenpartners. Dit kan bijvoorbeeld zijn: een jaarlijkse controle op de inhalatiemedicatie (zie 2.5.4), een proactieve signalering uit het AIS of uit een therapietrouwprogramma of na signalering van knelpunten bij de patiënt in zijn medicatiegebruik.
- een andere zorgverlener, wanneer een van de ketenpartners de patiënt naar de apotheker verwijst voor een vervolfbegeleidingsgesprek. Bijvoorbeeld voor vervolfbegeleidingsgesprekken naar aanleiding van een (multidisciplinaire) medicatiebeoordeling [KNMP MBO], voor begeleiding bij het afbouwen van inhalatiemedicatie (2.5.7), bij vragen van de patiënt over geneesmiddelen, bij signalering van problemen met de inhalatietechniek of andere problemen bij het medicatiegebruik.

Maak afspraken over eventuele aanvullende vervolfbegeleidingsgesprekken en leg de gegevens van het gesprek vast in het patiëntendossier [19].

## 2.5.4 PATIËNTENBEGELEIDING: GEBRUIK INHALATIEMEDICATIE

Bij een eerste, tweede en/of vervolgbegeleidingsgesprek is er aandacht voor het gebruik van de inhalatiemedicatie en de inhalatietechniek. De apotheker begeleidt de patiënt in het praktische gebruik van zijn inhalator.

### Inhalator

Ga na of de inhalator passend is voor de patiënt en of er knelpunten zijn omtrent het gebruik of de inhalator [6]. De LAN geeft hiervoor adviezen [LAN rapport] [LAN ZI 2019]. Streef bij gelijktijdig gebruik van verschillende middelen naar uniformiteit in het type inhalator. Bij de patiënt kan er behoefte zijn aan het gebruik van meerdere inhalatoren, zoals een handzamere inhalator voor school of werk naast een inhalator met voorzetkamer voor thuisgebruik.

De beschikbare typen inhalatoren zijn: poederinhalatoren, dosisaerosolen (met of zonder voorzetkamer, ademgestuurde dosisaerosol of soft-mist-inhalator) en vernevelapparatuur. Voor een overzicht van de inhalatoren bij astma in de eerste lijn zie de 'Tabel inhalatoren astma' van het NHG [NHG INH]. Toediening via een dosisaerosol en poederinhalator is qua werkzaamheid voor de overgrote meerderheid van de patiënten vergelijkbaar. Deze toedieningsvormen zijn minder gebruikintensief dan een vernevelaar. Kinderen gebruiken afhankelijk van de inhalatiemedicatie en de leeftijd een poederinhalator of een dosisaerosol met een voorzetkamer (met masker of mondstuk). Door (kinder)(long)artsen worden soms ook ademgestuurde dosisaerosol voorgeschreven voor kinderen ouder dan 7 jaar, indien dit de voorkeur heeft van de patiënt en de patiënt goed de inhalator kan hanteren. Een dosisaerosol dient met een voorzetkamer gebruikt te worden. Voor gebruik van een aerosol met voorzetkamer is minder inhalatiekracht nodig dan bij een poederinhalator. Wel is een algemeen bezwaar tegen de huidige aerosolen dat ze broeikasgas bevatten wat sterk milieubelastend is [16].

### Voorzetkamer

Adviseer over een passende voorzetkamer en eventuele masker bij een dosisaerosol. Er bestaan verschillende soorten voorzetkamers die verschillen in materiaal (en daarmee de anti-staticiteit), volume, weerstand in kleppen, gebruiks- en onderhoudsinstructie. Voorzetkamers zijn om deze reden dan ook niet zonder meer uitwisselbaar [17]. Voor een goed gebruik van inhalatiemedicatie is het van belang dat de patiënt de voorzetkamer op de juiste manier gebruikt en het goed onderhoudt.

### Inhalatietechniek

Begeleid de patiënt in het gebruik van zijn inhalator en gebruik hiervoor de landelijke uniforme protocollen van de LAN ([www.inhalatorgebruik.nl](http://www.inhalatorgebruik.nl)) [16]. Het LAN Zorgpad inhalatiemedicatie geeft handvatten voor zorgverleners voor de begeleiding van de patiënt bij het gebruik van zijn inhalatiemedicatie. Er is aandacht voor de begeleiding bij de start van de behandeling waar het goed aanleren van de inhalatietechniek centraal staat, en de patiënt alle aspecten van de inhalator leert kennen inclusief het schoonmaken en onderhoud [LAN ZI 2019]. Ook de begeleiding tijdens de chronische behandelfase is van belang om een goede inhalatietechniek te borgen. In de praktijk beschikken veel patiënten niet over de juiste inhalatietechniek. Periodieke controle van de inhalatietechniek is daarom belangrijk. Maak ketenafspraken over de periodieke controle van de inhalatietechniek (zie 4.2) [1]. Tijdens de chronische behandelfase kan de farmacotherapeutische behandeling wijzigen. Wanneer de patiënt moet wisselen van inhalator of voorzetkamer is hernieuwd aandacht voor de inhalatietechniek en het gebruik belangrijk [15][16][17]. E-health-begeleidingsprogramma's kunnen ondersteuning bieden bij het begeleiden van de patiënt in de inhalatietechniek [31].

Ga bij het geven van een inhalatieinstructie na of de patiënt alle stappen zelfstandig kan uitvoeren door de patiënt te vragen de verschillende handelingen te demonstreren. Wees waakzaam op beperkingen aan het bewegingsapparaat zoals verminderde handkracht, verminderde handcoördinatie of tremor (veroorzaakt door bepaalde aandoeningen of als bijwerking van geneesmiddelen). Dit kan het gebruik van een inhalator bemoeilijken. Als de patiënt fouten blijft maken, ga dan na of de patiënt de instructie goed heeft begrepen en/of de instructie is gegeven. Adviseer de arts en patiënt over het gebruik van een andere inhalator die beter past bij de patiënt wanneer na herhaalde inhalatieinstructie de patiënt knelpunten blijft houden [LAN ZI 2019] [16]. Leg de bevindingen en de gemaakte afspraken vast in het patiëntendossier [19].

### Begeleiding bij verneveling

Bij ernstig astma kan toediening van medicatie via vernevelapparatuur nodig zijn. Behandeling met vernevelmedicatie wordt doorgaans in de tweede lijn geïnitieerd. Verneveling gebeurt meestal onder begeleiding van de longverpleegkundigen.

Stem bij verneveling in de thuissituatie af met de arts en/of de longverpleegkundige over de begeleiding van de patiënt. Bij verneveling in de thuissituatie kan de apotheker de patiënt begeleiden door advies te geven over de vernevelmedicatie en door ondersteuning te bieden wanneer er vragen, onduidelijkheden of andere knelpunten zijn.

### 2.5.5 PATIËNTENBEGELEIDING: HANDELEN BIJ LONGAANVAL (EXACERBATIE)

Begeleid de patiënt in relatie tot longaanvallen [7]. Stem af met ketenpartners over de inhoud van de begeleiding (4.2). Voorbeelden van deze begeleiding kunnen zijn: het informeren van de patiënt over de verschijnselen van een longaanval en hoe deze tijdig herkend kan worden, nagaan of de patiënt weet hoe hij moet handelen bij een longaanval, nagaan of de patiënt weet wanneer contact met de arts opgenomen dient te worden, of het opstellen van een persoonlijk actieplan in afstemming met de arts, verpleegkundige en andere ketenpartners.

### 2.5.6 PATIËNTENBEGELEIDING: AFBOWEN VAN MEDICATIE

Begeleid de patiënt bij het afbouwen van zijn medicatie. Bij goede astmacontrole kan de arts besluiten om de medicatie af te bouwen tot de laagst mogelijke effectieve dosering (zie module 1C) [29]. Stem af met de ketenpartners over de inhoud van deze begeleiding (zie 4.2). Voorbeelden van begeleiding bij afbouwen zijn: het informeren van de patiënt hoe de patiënt kan handelen indien de astmacontrole verslechtert, het adviseren van de arts en patiënt over het afbouwen (opstellen afbouwschema), het monitoren van de patiënt gedurende de afbouwperiode, bijvoorbeeld door het inplannen van vervolfbegeleidingsgesprekken.

## 2.6 FARMACEUTISCHE ZORG AANVULLEND OP TER HAND STELLEN

De farmaceutische zorg bij astma is niet altijd gerelateerd aan de terhandstelling van geneesmiddelen. Gedurende de episode astma kan de patiënt zorgvragen hebben die niet direct behoren bij het geneesmiddel, maar wel een direct effect kunnen hebben op het farmacotherapeutisch behandelresultaat. De apotheker kan in een aantal situaties aanvullende zorg verlenen.

### Stoppen met roken

Roken kan astma veroorzaken en bestaand astma verergeren. Daarnaast reageren patiënten die roken minder goed op inhalatiecorticosteroiden [20]. Stoppen met roken en het vermijden van meerooken is belangrijk om astmaklachten te verminderen en onnodige achteruitgang van de longfunctie te voorkomen. Stel informatie beschikbaar over stoppen met roken en volg bij de begeleiding de KNMP zelfzorgstandaard 'Stoppen met roken' [KNMP zelfzorg]. Indien de patiënt kiest voor een medicamenteuze behandeling verzorgt de apotheker de farmacotherapeutische begeleiding bij de terhandstelling [KNMP THS].

### Gezonde leefstijl

Stel informatie beschikbaar over een gezonde leefstijl bij astma. Een gezonde leefstijl bestaat uit gezonde voeding, een gezond gewicht, voldoende beweging, een goede energiebalans en een prikkelarme en rookvrije omgeving. Regelmatig bewegen geeft bij patiënten met stabiel astma een verbetering van de hartlongconditie en betere/goede astmacontrole [3][21]. Patiënten die hun astma onder controle hebben kunnen in principe meedoen aan reguliere sport- en beweegactiviteiten. Naast voldoende bewegen is goed bewegen belangrijk. Mensen met een verhoogde BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) hebben een verhoogd risico om astma te ontwikkelen. Daar komt bij dat inhalatiecorticosteroiden minder effectief zijn bij patiënten met obesitas. Astmapatiënten met overgewicht worden geadviseerd gewicht te verliezen. Een gezond gewicht kan leiden tot een betere mechanica van de ademhaling, verbetering van longfunctieparameters, een betere astmacontrole, vermindering van het gebruik van orale corticosteroiden en een betere kwaliteit van leven [3][21]. Een goede energiebalans is daarnaast ook belangrijk bij patiënten met astma. Verwijs, volgens ketenafspraken, voor de nodige adviezen door naar de arts en/of andere zorgverleners in de keten [1].

### Zelfzorgvragen

Wees alert bij zelfzorgvragen over griep en verkoudheid bij een astmapatiënt [KNMP zelfzorg]. Griep en verkoudheid kunnen voor verergering van astmaklachten zorgen. Om deze reden wordt de jaarlijkse griepvaccinatie voor astmapatiënten geadviseerd. Nieuwe of toegenomen klachten van hoest en kortademigheid kunnen bij astmapatiënten een teken zijn van een longaanval [7]. Aanbevolen wordt om astmapatiënten met hoestklachten te verwijzen naar de arts ter beoordeling.

Ook bij kortademigheid, koorts en algemeen ziek zijn wordt doorverwezen. 5-20% van de astmapatiënten heeft een salicylaatovergevoeligheid (zie 2.4.7) [5]. Informeer de patiënt hierover wanneer pijnstilling geïndiceerd is en adviseer een passende pijnstiller; paracetamol heeft de voorkeur.

### **Prikkelreductie**

Het verminderen of wegnemen van allergische prikkels in de omgeving van de patiënt kan zinvol zijn bij patiënten met een bewezen allergie en bij patiënten die hun astma niet of onvoldoende onder controle krijgen. Stel volgens ketenafspraken informatie beschikbaar over de verschillende soorten allergische prikkels en hoe deze zoveel mogelijk vermeden kunnen worden [21].

### **Vasten**

Geef informatie over de farmacotherapeutische problemen die kunnen ontstaan tijdens het vasten [Asthma UK]. Daarvoor kan vastgelegd worden welke astmapatiënten deelnemen aan een vastenperiode en wanneer deze vastenperiode plaatsvindt. Adviseer de patiënt volgens ketenafspraken en betrek indien nodig de mensen in de omgeving van de patiënt. Een mogelijk advies is bijvoorbeeld om altijd astmamedicatie bij de hand te hebben, ook al wordt deze niet gebruikt tijdens het vasten. Een ander voorbeeld van een advies is om de (jaarlijkse) controle niet over te slaan, maar om deze vlak vóór of vlak na het vasten in te plannen.

### **Reisadvies**

Een ander leefpatroon als ook andere omstandigheden in klimaat en aanwezigheid van prikkels kunnen invloed hebben op de astmacontrole. Adviseer astmapatiënten die op reis gaan zich goed voor te bereiden. Hierbij wordt aandacht besteed aan:

- het meenemen van noodmedicatie (zoals een stootkuur predniso(lo)n) in overleg met de arts, afhankelijk van het ziekteprofiel (zoals frequente longaanvallen);
- voldoende voorraad genees- en hulpmiddelen, zelfzorgmiddelen en profylactische medicatie;
- de nodige vaccinaties
- het meenemen van een actueel medicatieoverzicht waarop alle medicatie met generieke namen, dosering, contra-indicaties en intoleranties vermeld staan;
- het vermijden van blootstelling van medicatie aan de zon/hoge temperaturen, omdat aerosolen (ook lege) kunnen exploderen indien deze aan te hoge temperaturen worden blootgesteld;
- het voorkomen van problemen met houdbaarheid van de medicatie (zoals bewaren in de originele verpakking, bij de juiste temperatuur en niet in een vochtige atmosfeer);
- het vervoeren van genees- en hulpmiddelen in de handbagage tijdens vliegereizen in verband met continue beschikbaarheid en bescherming tegen bevriezing;
- het van tevoren contact opnemen met de luchtvaartmaatschappij over regelgeving ten aanzien van het meenemen van vloeistoffen en medicatie.

# 3 PATIËNTENPERSPECTIEF EN AANBEVELINGEN VAN ASTMAPATIËNTEN

In samenwerking met het Longfonds en de astmaVereniging Nederland en Davos (VND) heeft de KNMP onderzoek gedaan naar het patiëntenperspectief op de farmaceutische zorg bij astma (zie het addendum patiëntenperspectiefonderzoek). Uit dit onderzoek zijn de onderstaande tien patiëntenaanbevelingen (in willekeurige volgorde) voortgekomen. De inhoud van deze aanbevelingen is veelal verwerkt in de andere hoofdstukken van deze richtlijn.

## Patiëntenaanbevelingen KNMP-richtlijn Astma

1. Stem de farmaceutische zorg af op de individuele astmapatiënt (wensen/behoefte, knelpunten) en stimuleer het zelfmanagement.
2. Wees er op bedacht dat astma een psychosociale impact heeft zoals onzekerheid, schaamte en/of slechte acceptatie op werk/school.
3. Maak aan het begin van de farmacotherapeutische behandeling transparant voor welke zorg de astmapatiënt bij de apotheker terecht kan.
4. Stem de onderwerpen voor de eerste, tweede en vervolfbegeleidingsgesprekken met de patiënt af op datgene wat de patiënt al weet en wil weten.
5. Vraag bij de tweede uitgifte en vervolgutgiften de patiënt naar zijn ervaringen met de medicatie, eventuele bijwerkingen en knelpunten.
6. Leg aan de patiënt uit wat het belang is van (therapietrouw van) onderhoudsmedicatie (werking en effect op de longen) en hoe deze verschilt van de 'zo nodig' medicatie bij de behandeling van astma.
7. Maak samenwerking met huisartsen en andere zorgverleners transparant door de patiënt op de hoogte te brengen van de samenwerkingsafspraken rondom zijn behandeling.
8. Baseer de begeleiding bij therapieontrouw op een afspraak met de patiënt: pak de knelpunten niet eenzijdig, maar gezamenlijk aan. De patiënt heeft een eigen verantwoordelijkheid en wil deze vaak ook nemen.
9. Betrek mantelzorgers/verzorgers en bij kinderen de ouders/verzorgers bij de begeleiding van astma.
10. Houd zoveel mogelijk rekening met de privacybehoefte van de patiënt (gespreksruimte, afscheidingen, geluid, afstand tot de balie, gespreksvolume)

# 4. PRAKTIJKVOERING

Voor de interne praktijkvoering en organisatie ketenzorg (externe praktijkvoering) worden de algemene aanbevelingen van de KNMP-richtlijn Praktijkvoering gevolgd [KNMP praktijkvoering; in ontwikkeling, publicatie in 2022].

## 4.1 INTERNE PRAKTIJKVOERING

### 4.1.1 TAAKDELEGATIE

De apotheker zal een aantal handelingen voor de farmaceutische zorg bij astma delegeren aan apothekersassistenten, farmaceutisch consulenten en andere apotheekmedewerkers. De taken, bevoegdheden en verantwoordelijkheden van de leden van het apotheekteam zijn in de apotheek helder gedefinieerd. De gevestigd apotheker is verantwoordelijk voor deze taakdelegatie en eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van de geleverde farmaceutische zorg voor astmapatiënten.

### 4.1.2 COMPETENTIES

Voor de eerstelijns ketenzorg bezit de apotheker de algemene competenties uit het algemeen competentieprofiel voor de openbaar apotheker. Op het gebied van astmaketenzorg kent de apotheker de behoeften van de lokale zorgsituatie en de zorgbehoeften van de patiëntenpopulatie met astma. Hij kent zijn rol, taken en verantwoordelijkheden als zorgverlener en die van de andere lokale zorgverleners. Ook richt hij zijn praktijk in voor deze ketenzorg, heeft hij professionele één-op-één relaties met andere lokale zorgverleners, is hij daarbij zichtbaar en toegankelijk, en kent hij zijn verantwoordelijkheid voor patiëntuitkomsten [1].

### 4.1.3 KWALITEITSEVALUATIE EN VERANTWOORDING

Om de kwaliteit van de astmazorg volgens deze richtlijn te evalueren en te verbeteren past de apotheker kwaliteitsmetingen toe en legt deze vast. De apotheker sluit hierbij aan op de instrumenten die door de beroepsgroep zijn aanvaard. Het heeft de voorkeur dat deze binnen een multidisciplinair samenwerkingsverband worden aangevuld met meetinstrumenten zoals ketenindicatoren (zie 4.2).

## 4.2 ORGANISATIE KETENZORG

De apotheker maakt inhoudelijke en organisatorische samenwerkingsafspraken met lokale/regionale ketenpartners. Deze ketenpartners kunnen zijn: andere apothekers, huisartsen, praktijkondersteuners, longartsen, longverpleegkundigen, wijkverpleegkundigen, (kinder)fysiotherapeuten, diëtisten en logopedisten. Leidend hierbij zijn de LAN-zorgstandaarden, het Rapport Goed Gebruik Inhalatiemedicatie bij astma en COPD en het Zorgpad Inhalatiemedicatie van de LAN. Multidisciplinaire integrale zorg geeft minder versnippering van zorg. Dit draagt positief bij aan de kwaliteit van zorg als ook aan de continuïteit van zorg voor de individuele patiënt [1].

Lokale en/of regionale samenwerkingsafspraken worden onder andere gemaakt over:

- Taken en verantwoordelijkheden in de keten: voor goede ketenzorg is helderheid over de taken en verantwoordelijkheden in de keten nodig, maak hier afspraken over.
- Inhalatie-instructie en jaargesprek inhalatietechniek: maak afspraken over wie de inhalatietechniek controleert en op welke momenten dit gebeurt. Het LAN Zorgpad inhalatiemedicatie geeft hiervoor handvatten en adviseert om vaker contactmomenten met de patiënt te hebben om de inhalatietechniek te evalueren. Maak afspraken over de communicatie naar de patiënt over de contactmomenten, zodat de patiënt weet wat hij kan verwachten. Zo staat de patiënt meer open voor de informatie en instructie die gegeven of herhaald wordt in de apotheek, wanneer hij vooraf door de huisarts, POH of longverpleegkundige wordt geïnformeerd over de instructie en informatie die de patiënt in de apotheek krijgt [LAN ZI 2019]. Bij patiënten met thuiszorg is goede afstemming met de wijkverpleegkundige belangrijk voor goede begeleiding van de patiënt omtrent de inhalatiemedicatie. Maak afspraken over het jaarlijkse inhalatiegesprek met de patiënt om de inhalatietechniek te controleren. De inhalatietechniek wordt bij voorkeur jaarlijks gecontroleerd volgens de landelijke protocollen, zie ook 2.5.4 en [www.inhalatorgebruik.nl](http://www.inhalatorgebruik.nl) [LAN-rapport].



- Registreren en uitwisselen van gegevens met betrekking tot de astmazorg tussen ketenpartners: maak samenwerkingsafspraken over welke gegevens met betrekking tot de astmazorg geregistreerd en uitgewisseld worden, hoe dit in de keten georganiseerd wordt en hoe het individueel zorgplan hierbij gebruikt wordt (zie 2.2). Denk hierbij aan de diagnose (astma, vermoeden van astma, ACO of anders). Ook het (feno)type astma kan bepalend zijn voor de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling (zie 1.2). Denk ook aan gegevens- en informatie-uitwisseling over gesignaleerde knelpunten bij het medicatiegebruik en relevante informatie die voortkomt uit de gesprekken met de patiënt. Goede gegevensuitwisseling is in het belang van een goede medicatieoverdracht en is een gedeelde verantwoordelijkheid van alle ketenpartners [RL MO 2019].
- Het periodiek evalueren van de kwaliteit van de astmaketenzorg met meetinstrumenten: stem af met ketenpartners hoe, op welke momenten, in welke situaties en door welke ketenpartners evaluatie van de farmacotherapeutische behandeling van de patiënt met astma plaatsvindt.
- Patiëntenbegeleiding, zorgvragen gedurende de ziekte-episode astma: maak afspraken met ketenpartners over de begeleiding van de patiënt, de rol van elke zorgverlener hierin en de communicatie hierover met de patiënt (zie 2.5). Dit ter bevordering van het zelfmanagement van de patiënt. Stem af met ketenpartners over het gebruik van een individueel zorgplan. Informeer ketenpartners over de eerste, tweede en vervolfbegeleidingsgesprekken. Op deze manier zijn ze op de hoogte van de begeleidingsgesprekken en kunnen ze de patiënt vooraf informeren over deze gesprekken, opdat de patiënt weet wanneer en waarvoor hij bij de apotheker terecht kan.
- Monitoring van farmacotherapeutische problemen bij medicatiebewaking: maak afspraken over signalering, communicatie (overdracht) en aanpak van farmacotherapeutische problemen bij gebruik van astmamedicatie, zoals overgebruik 'zo nodig' medicatie (SABA of 'zo nodig' ICS/LABA) of ondergebruik ICS (zie 2.4).
- Farmacotherapeutische afspraken: maak met de huisarts(en) prescriptieafspraken over genees- en hulpmiddelen bij astma in regionale samenwerkingsverbanden en evalueer in lokale farmacotherapeutische overleggen (FTO's) aan de hand van prescriptierugkoppeling. Ook afstemming met de kinder(long)arts over het farmacotherapeutisch beleid bij (ernstig) astma is hierbij belangrijk [LAN 2018]. Stem bij de farmacotherapeutische afspraken af over zo veel mogelijk uniformiteit in inhalatorkeuze op individueel niveau.
- Patiëntenbegeleiding bij het afbouwen van inhalatiecorticosteroïden: maak afspraken over de inhoud van de begeleiding bij het afbouwen (zie 2.5.6). Hierbij richt de apotheker zich op het medicatiegebruik van de patiënt, aan de hand van de door de arts opgestelde farmacotherapeutische behandeling (module 1C).
- Patiëntenbegeleiding bij een longaanval: maak afspraken over de inhoud van de begeleiding bij longaanvallen (zie 2.5.5 en module 1D).

# MODULES BIJ KNMP-RICHTLIJN ASTMA

Bij de KNMP-richtlijn Astma is de tekst over het geneesmiddelenbeleid bij astma in de vorm van modules aan de richtlijn gekoppeld. KNMP-richtlijnen worden volgens de procedure om de 5 jaar beoordeeld op actualisatie. Het koppelen van modules aan richtlijnen maakt onderhoud van richtlijnen praktischer en efficiënter. Op deze manier kunnen verouderde modules eerder worden geactualiseerd. Bij de keuze voor een modulaire constructie spelen onder andere de volgende factoren mee:

- de te verwachten ontwikkelingen in de wetenschap;
- de te verwachten nieuwe innovaties die beschikbaar komen;
- de te verwachten nieuwe middelen en behandelingen die beschikbaar komen.

De Special Interest Group Long (SIG Long) van de KNMP zal jaarlijks beoordelen of actualisatie van de modules nodig is.

## MODULE 1: GENEESMIDDELENBELEID BIJ ASTMA

Hoeksteen van de behandeling van astma zijn de inhalatiecorticosteroïden (ICS). Deze worden als onderhoudsmedicatie ingezet. Door hun anti-inflammatoire werking wordt de onderliggende oorzaak van astma aangepakt en verminderen ze de astmasymptomen, het risico op longaanvallen als ook hospitalisatie als gevolg van een longaanval. Ook verbeteren ze de longfunctie en de kwaliteit van leven [23].

Naast inhalatiecorticosteroïden zijn luchtwegverwijders onderdeel van de behandeling van astma. Kortwerkende luchtwegverwijders worden bij astma als 'zo nodig' medicatie ingezet bij acute luchtwegklachten en longaanvallen. Kortwerkende luchtwegverwijders worden als monotherapie niet langer meer aanbevolen bij de behandeling van astma (zie module 1A) [22].

Een combinatie van een langwerkende luchtwegverwijder en inhalatiecorticosteroïden (LABA/ICS) kan eveneens ingezet worden als 'zo nodig' medicatie en als onderhoudsmedicatie bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen. Dit gebruik is alleen geregistreerd voor de combinatie formoterol/budesonide en formoterol/beclomethason. Monotherapie met LABA is niet geïndiceerd voor de behandeling van astma [24].

Bij de behandeling van astma is het streven dat de patiënt goed ingesteld is op de onderhoudsmedicatie en daardoor zo min mogelijk de (extra) 'zo nodig' medicatie nodig heeft voor acute astmaklachten en longaanvallen[2]. Hierbij wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke onderhoudsdosering van ICS, waarbij de astmaklachten onder controle zijn. Op deze manier worden risico's op lokale en systemische bijwerkingen (zie module 1E) van ICS geminimaliseerd. Aandacht voor goed gebruik van medicatie (therapietrouw), goede inhalatietechniek en een passende inhalator dragen bij aan een optimale farmacotherapeutische behandeling (zie hoofdstuk 2 van de KNMP-richtlijn Astma) [15].

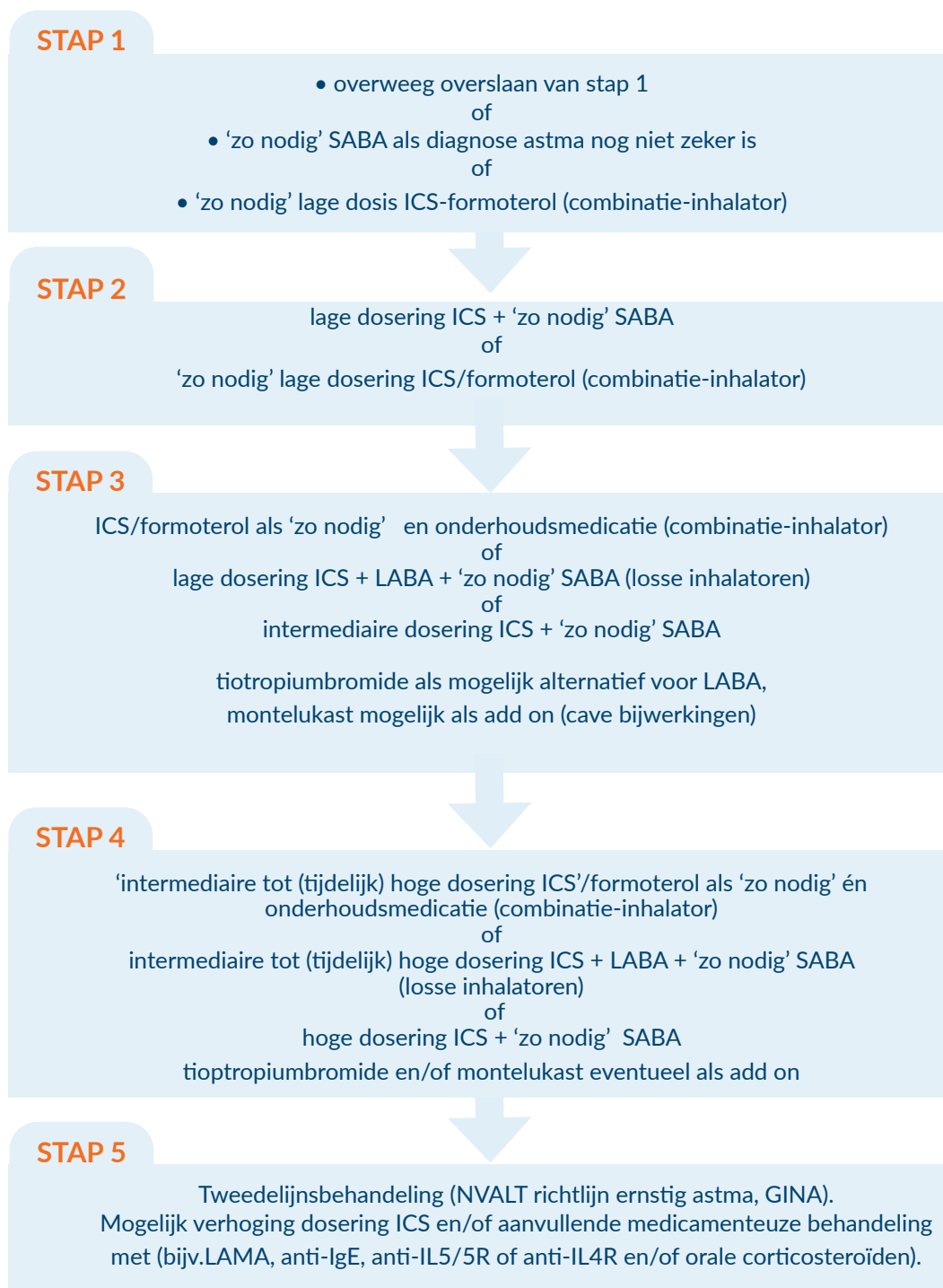
Module 1 is een beschouwing van het geneesmiddelenbeleid met als basis de vigerende richtlijnen (richtlijnen en standaarden NHG, NVALT, NVK, GINA) [NHG astma 2020, NVALT 2020, NVK 2013, GINA 2021]. Voor de aanbevelingen farmaceutische zorg (ter hand stellen, medicatiebewaking, patiëntenbegeleiding, praktijkvoering) door de apotheker omtrent de farmacotherapeutische behandeling bij het geneesmiddelenbeleid, zie het algemene deel van de KNMP-richtlijn Astma waaraan deze module is gekoppeld.

Module 1 wordt onderverdeeld in de volgende submodules:

- Module 1A: Geneesmiddelenbeleid bij volwassenen
- Module 1B: Geneesmiddelenbeleid bij kinderen (in ontwikkeling)
- Module 1C: Afbouwen van ICS
- Module 1D: Behandeling van longaanval
- Module 1E: Tabel geneesmiddelen bij astma

## MODULE 1A: GENEESMIDDELENBELEID BIJ VOLWASSENEN

De behandeling van astma voor volwassenen verloopt volgens een stappenplan (zie afbeelding 1). Bij elke vervolgstap kan de behandeling door de hoofdbehandelaar worden uitgebreid met medicatie totdat goede of de best haalbare astmacontrole is bereikt [NHG astma 2020, GINA 2021]. Voor een overzicht van de geneesmiddelen en de doseringen zie module 1E.



Afbeelding 1: Behandeling astma bij volwassenen

## STAP 1

- overweeg advisering overslaan stap 1 of
- zo nodig' SABA of
- 'zo nodig' lage dosis ICS/formoterol (combinatie-inhalator)

### 'Zo nodig' SABA of overslaan stap 1

Monotherapie met SABA als start bij de behandeling van astma of bij weinig luchtwegklachten wordt niet langer meer aanbevolen door de GINA [GINA 2021]. Onderliggende reden hiervoor is dat bij alle astmapatiënten, ook bij patiënten met weinig klachten, een luchtwegontsteking aanwezig is en daarom altijd een ICS geïndiceerd is. Daarnaast is de redenering dat het direct starten met een ICS bijdraagt aan betere therapietrouw, omdat de patiënt bij de start vertrouwd is met ICS als onderhoudsmedicatie [22][23]. De NHG-Standaard kiest ervoor om stap 1 wel als mogelijkheid te behouden voor patiënten met zeer weinig frequente luchtwegklachten (< 2 keer per week overdag), bijvoorbeeld wanneer de diagnose astma nog niet zeker is. In alle andere gevallen wordt aanbevolen stap 1 over te slaan.

### **'Zo nodig' lage dosis ICS/formoterol**

Een alternatief voor 'zo nodig' SABA is een combinatie van ICS (budesonide of beclomethason)/formoterol in 1 inhalator als 'zo nodig' medicatie [23][24]. Omdat het effect van formoterol snel intreedt, kan het in combinatie met een ICS ingezet worden als 'zo nodig' medicatie, bijvoorbeeld wanneer meerdere inhalatoren ongewenst zijn, zoals bij (de verwachting van) therapieontrouw. 'Zo nodig' een lage dosering ICS bij 'zo nodig' SABA wordt door GINA ook genoemd als mogelijkheid. Een goede onderbouwing hiervoor ontbreekt echter nog [23].

### **Overwegingen**

Bij de afweging wel of geen gebruik van ICS bij de start van de behandeling zijn de volgende factoren relevant: het risico op overgebruik SABA en/of therapieontrouw bij een ICS-behandeling, het risico op onnodige blootstelling aan inhalatiecorticosteroiden, samenwerkingsafspraken (zoals afspraken ten aanzien van regionale formularia), patiëntkenmerken en -voorkeuren. Denk bij het laatste bijvoorbeeld aan verwachtingen ten aanzien van therapietrouw of zorgen omtrent bijwerkingen. Verder speelt de praktische toepassing ook mee. Zo kan het zijn dat een combinatie-inhalator in een instelfase niet praktisch is [22][23][24].

### **Inspanningsastma**

Beleid bij inspanningsastma is 10 tot 15 minuten voor inspanning SABA of formoterol/ICS te inhaleren [22][24].

## **STAP 2:**

- lage dosering ICS + 'zo nodig' SABA of
- 'zo nodig' ICS/formoterol (combinatie-inhalator)

### **lage dosering ICS + 'zo nodig' SABA**

Stap 2 is een lage dosering ICS als onderhoudsbehandeling met 'zo nodig' SABA. Het voordeel van het starten van een astma-behandeling met stap 2 is dat de onderliggende ontsteking bij astma behandeld wordt alsook dat de patiënt vanaf begin af aan vertrouwd is met ICS als onderhoudsbehandeling [22] [23].

### **'zo nodig' ICS/formoterol combinatie-inhalator**

Een andere mogelijkheid voor stap 2 is een combinatie-inhalator met lage dosering ICS/formoterol (zie stap 1 en de overwegingen bij stap 1) [24].

Als een behandeling met ICS niet mogelijk is, bijvoorbeeld vanwege overgevoeligheid, kan de leukotriënantagonist (LTRA) montelukast als alternatief overwogen worden voor ICS naast 'zo nodig' SABA. Deze is echter minder effectief dan een ICS en geeft montelukast mogelijk psychische bijwerkingen [FDA 2020]. Geadviseerd wordt om montelukast te staken wanneer montelukast na 2 maanden geen effect heeft, of in geval van bijwerkingen [25].

## **STAP 3:**

- ICS/formoterol combinatie-inhalator ('zo nodig' + onderhoudsmedicatie) of
- lage dosering ICS+LABA + 'zo nodig' SABA (losse inhalatoren) of
- intermediaire dosering ICS + 'zo nodig' SABA
- tiotropiumbromide als mogelijk alternatief voor LABA
- montelukast mogelijk als add on (cave bijwerkingen)

### **ICS/LABA combinatie-inhalator ('zo nodig' + onderhoudsdosering) of lage dosering ICS+LABA + 'zo nodig' SABA**

Bij onvoldoende astmacontrole met stap 2 wordt een LABA aanbevolen als toevoeging aan de behandeling. LABA is alléén in combinatie met ICS geïndiceerd bij de behandeling van astma. De voor astma geregistreerde LABA's verschillen in de snelheid waarmee het effect intreedt alsook in de halfwaardetijd [24]. De voorkeur gaat uit naar een combinatie-inhalator met ICS (budesonide of beclomethason)/formoterol die zowel als 'zo nodig' medicatie en als onderhoudsmedicatie gebruikt kan worden. De reden hiervoor is het gebruiksgemak en de verwachte positieve effecten op de therapietrouw en kwaliteit van de inhalatietechniek [NHG astma 2020, GINA 2021]. Een andere optie is een behandeling met 'zo nodig' SABA in combinatie met een lage dosering ICS en een LABA.

Als met een lage dosering ICS onvoldoende astmacontrole wordt bereikt kan de apotheker de behandelend arts adviseren om deze te verhogen naar een intermediaire dosering [23].

#### **Intermediaire dosering ICS + 'zo nodig' SABA**

Een mogelijk alternatief voor de behandeling met LABA (bijvoorbeeld bij bijwerkingen) is een behandeling met een intermediaire dosering ICS (zonder LABA) + 'zo nodig' SABA [22][23].

Op basis van effectiviteit heeft een combinatie van lage dosering ICS + LABA de voorkeur [23][24].

#### **Tiotropiumbromide als alternatief voor LABA**

Als vanwege bijwerkingen LABA niet mogelijk is, kan tiotropiumbromide als alternatief voor LABA worden overwogen [30].

#### **Montelukast als add on**

Bij onvoldoende astmacontrole met lage dosering ICS + LABA kan montelukast als toevoeging (add on) overwogen worden. Wel geeft montelukast mogelijk psychische bijwerkingen (zie module 1E), dit dient meegenomen te worden in de overweging [25]. Geadviseerd wordt om montelukast te staken wanneer montelukast na 2 maanden geen effect heeft, of in geval van bijwerkingen.

### **STAP 4:**

ICS-formoterol: 'zo nodig' + onderhoudsmedicatie (combinatie-inhalator) of

- intermediaire tot (tijdelijk) hoge dosering ICS/formoterol combinatie-inhalator ('zo nodig'+ onderhoudsmedicatie) of
- intermediaire tot tijdelijke hoge dosering ICS + LABA + 'zo nodig' SABA (losse inhalatoren) of
- hoge dosering ICS+ 'zo nodig' SABA
- tiotropiumbromide en/of montelukast eventueel als add on

#### **Intermediaire dosering ICS+LABA**

Bij onvoldoende astmacontrole met stap 3 is de volgende stap een onderhoudsbehandeling met een intermediaire dosering ICS+LABA. Op basis van zowel effectiviteit als patiëntvriendelijkheid heeft een combinatie-inhalator met ICS+formoterol als zowel onderhoudsmedicatie als 'zo nodig' medicatie de voorkeur boven losse inhalatoren ICS, LABA en 'zo nodig' SABA als inhalatiemedicatie [23][24].

#### **Verhoging dosering ICS**

Bij onvoldoende astmacontrole kan als advies worden overwogen om de ICS dosering (tijdelijk) te verhogen. Als LABA niet mogelijk is kan ook een behandeling met hoge dosering ICS + 'zo nodig' SABA overwogen worden. Verhoging van de ICS naar een hoge dosering lijkt echter niet veel bij te dragen aan de effectiviteit [23].

#### **Tiotropiumbromide en/of montelukast als add on**

Eventueel kan tiotropiumbromide als toevoeging aan de medicatie van stap 4 worden overwogen bij onvoldoende astmacontrole. De effectiviteit is echter beperkt [30]. Geadviseerd wordt om na 1 jaar de effectiviteit te evalueren en bij onvoldoende verbetering de tiotropiumbromide te staken [NHG astma 2020]. Ook montelukast kan in plaats van of naast tiotropiumbromide als add on overwogen worden (cave bijwerkingen); bij geen effect na 2 maanden is het advies om de montelukast te staken [25].

### **STAP 5: TWEDELIJNSBEHANDELING**

Indien met stap 4 onvoldoende astmacontrole wordt bereikt, komt de patiënt onder behandeling van de longarts. De longarts kan adviseren de ICS- en/of de LABA-dosering verder te verhogen tot de maximale dosering, eventueel in combinatie met tiotropium en/of montelukast. Indien de astma hiermee nog niet onder controle is, valt het onder de categorie 'moeilijk behandelbaar en ernstig astma'. Voor deze categorie kan aanvullende medicamenteuze, al dan niet als tijdelijke behandeling, aan de orde zijn zoals behandeling met monoklonale antilichamen, orale corticosteroïden, een macrolide, een proefbehandeling met ultrahoge dosering ciclesonide of een proefbehandeling met theoyffline. Ook niet-medicamenteuze behandeling (bijv. hooggebergtebehandeling, bronchiale thermoplastiek) kan worden overwogen [26][27][28]. Bij astmapatiënten met een stabiele longfunctie die hun astma onder controle hebben, kan worden overwogen om de onderhoudsmedicatie af te bouwen (zie module 1C).

## MODULE 1B: GENEESMIDDELENBELEID BIJ KINDEREN

Module 1B is in ontwikkeling en wordt in 2022 gepubliceerd. Dit is in verband met de herziening van de vigerende richtlijnen NHG-Standaard Astma bij kinderen 2014 en de NVK-richtlijn Astma bij kinderen 2013.

### Beschouwing:

Naar verwachting krijgt monotherapie met SABA ook in het astmabeleid voor kinderen een beperkt indicatiegebied, met name bij kinderen bij wie de diagnose astma met zekerheid te stellen is. Daarnaast krijgt ICS+LABA als 'zo nodig'- en onderhoudsmedicatie alsook tiotropium mogelijk een prominentere plek in de behandeling van astma bij kinderen na actualisatie van bovengenoemde vigerende richtlijnen. Echter, de GINA hanteert eenzelfde beleid voor volwassenen als voor kinderen van 12 jaar en ouder. De verwachting is dat dit niet geheel wordt overgenomen in de herziening, omdat de evidence voor het nieuwe GINA beleid voor kinderen minder sterk is onderbouwd.

## MODULE 1C: AFBOUWEN VAN ICS

Bij volwassen astmapatiënten die hun astma onder controle hebben, kan worden overwogen om de onderhoudsmedicatie af te bouwen. Een goede monitoring van de patiënt is belangrijk bij het afbouwen. Zie 2.5.6 voor de patiëntenbegeleiding bij het afbouwen. Per 3 maanden kan de ICS-dosering telkens met 25-50% verlaagd worden tot de minimale dosering waarbij de astma stabiel is (step-down methode) [GINA 2021]. Hierbij moet rekening worden gehouden met het moment van afbouwen (seizoensinvloeden, geen luchtweginfectie, geen zwangerschap, niet tijdens reizen, etc.).

Ten aanzien van de longfunctie, de luchtweginflammatie, de astmacontrole en het gebruik van SABA is voor het afbouwen dagelijks gebruik van een (lage) dosering ICS gunstiger dan intermitterend gebruik. In geval van een combinatiebehandeling van ICS met LABA wordt de ICS verminderd en de LABA-behandeling gecontinueerd bij het afbouwen, of kan er in geval van een combinatie-inhalator worden geadviseerd om de frequentie ICS/LABA te verminderen, zie de tabel met afbouwadviezen [29].

Bij volwassen astmapatiënten die langer dan 6 tot 12 maanden geen symptomen meer hebben gehad met de laagste dosis ICS, kan overwogen worden met ICS te stoppen. Echter, het geheel stoppen van ICS-gebruik bij stabiel astma geeft een verhoogde kans op exacerbatie en een toename van de astmasymptomen, en wordt daarom niet geadviseerd. Monitoring na stoppen is belangrijk voor een tijdige signalering van mogelijke verslechtering van astma. Als de astma weer verslechtert na of gedurende het afbouwen, wordt starten van de oorspronkelijke dosering geadviseerd [29].

Module 1C wordt geactualiseerd na herziening van de vigerende richtlijnen NHG-Standaard Astma bij kinderen 2014 en de NVK-richtlijn Astma bij kinderen 2013 en aangevuld met het afbouwbeleid voor kinderen.

## MODULE 1D: BEHANDELING VAN LONGAANVAL

Basis voor het beleid voor behandeling van volwassenen met een longaanval is de behandelrichtlijn Geneesmiddelen en Zuurstof in Spoedeisende situaties [NHG SPOED 2020].

Bij een longaanval bij ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure of Environment) stabiele patiënten maakt de arts op basis van diagnostiek onderscheid tussen een ernstige en minder ernstige longaanval. Minder ernstige longaanvallen worden behandeld met 'zo nodig'-SABA, indien nodig tot de maximale dosering, al dan niet (tijdelijk) naast een LABA of LABA/ICS. Daarbij kan een inhalatiecorticosteroid worden gegeven tot de maximale dosering (zie tabel module 1E) gedurende 5 tot maximaal 14 dagen. Indien nodig wordt een prednisolonkuur voor 5 dagen geadviseerd (met verlenging tot maximaal 14 dagen).

Bij ernstige longaanvallen is over het algemeen salbutamol als dosis-aerosol in hoge dosering het advies bij een eerstelijns behandeling. Bij onvoldoende effect kan ipratropiumbromide toegevoegd worden. Inhalatiemedicatie wordt ofwel via een voorzetkamer ofwel via verneveling gegeven. Bij verbetering wordt vervolgens orale prednisolon gedurende een korte periode (5 tot maximaal 14 dagen) gegeven [7][30].

Module 1D wordt geactualiseerd na herziening van de vigerende richtlijnen NHG-Standaard Astma bij kinderen 2014 en de NVK-richtlijn Astma bij kinderen 2013, en aangevuld met het beleid voor kinderen.

## MODULE 1E: TABEL GENEESMIDDELEN BIJ ASTMA

In tabel 2 staan de geneesmiddelen behorende bij de eerstelijnsbehandeling van astma bij volwassenen (zie module 1A). Voor doseringen behorende bij de behandeling in de tweede lijn alsook voor uitgebreidere informatie over mogelijke bijwerkingen, zie het KNMP Informatorium Medicamentorum.

Tabel 2: geneesmiddelen behorende bij eerstelijnsbehandeling astma bij volwassenen. De verschillende inhalatoren (extra fijne) dosis-aerosol, droogpoederinhalator, vernevelvloeistof, combinatiepreparaten) zijn niet onderling uitwisselbaar. Tevens dient opgemerkt te worden dat de percentages bij de bijwerkingen gebaseerd zijn op onder andere SMPC teksten die niet altijd gecorrigeerd zijn voor de gevonden percentages in placebogroepen.

Bronnen: Informatorium Medicamentorum 2021, NHG astma 2020.

NB: doseringen en andere geneesmiddeleninformatie zijn voortdurend aan verandering onderhevig. Voor actuele geneesmiddeleninformatie wordt geadviseerd het Informatorium Medicamentorum (KNMP Kennisbank) te raadplegen.

Middel	Type	Dosering bij eerstelijnsbehandeling van astma	Bijwerkingen
Salbutamol	SABA	<p>Aerosol: 1-4 dd 100-400mcg, max 800mcg/dag</p> <p>Poeder (dosering afhankelijk van de toedieningsvorm): 1-4 dd 100-400mcg, max 800-1600mcg</p> <p><b>Inspanningsastma:</b> Aerosol: 10-15 min voorafgaand aan de inspanning 200mcg, max 800mcg/dag</p> <p><b>Poeder cyclocaps:</b> 200-400mcg/keer, zo nodig 3-4 dd, max 1600mcg/dag,</p> <p>Poeder diskus of novolizer: 200mcg 10-15 min voorafgaand aan de inspanning, max 800mcg/dag</p> <p>Longaanval (exacerbatie) bij ABCDE stabiele patiënten Aerosol: 100mcg per keer, 4-10x herhalen,</p> <p>Vernevelvloeistof, in combinatie met ipratropium: volwassenen 2,5-5mg per keer</p>	<p>Vaak (1-10%): o.a. tandcariës, irritatie van mond en keel, (dosisafhankelijk) tremor, spierkramp, hoofdpijn en hoesten, rusteloosheid</p> <p>Zelden (0,01-0,1%): o.a. ritmestoornissen</p>
Terbutaline	SABA	Poeder: 1-4 dd 250-500mcg, max. 4 dd 1000mcg	

<p>Formoterol</p> <p>(NB. LABA altijd i.c.m. met ICS)</p>	<p>LABA</p>	<p><b>Onderhoudsbehandeling:</b> Aerosol: 2 dd 12mcg, max 2 dd 24mcg</p> <p><b>Poeder in capsule:</b> 12-24mcg 1 tot 2 dd, als onderhoudsbehandeling max 48mcg/dag, in totaal (inclusief aanvalsbehandeling) max 36mcg per keer en max 72 mcg per dag. Volgens NHG [NHG astma 2020]: 1-2 dd 6-12mcg, max kortdurend 2 dd 36mcg</p> <p><b>Poeder in inhaler:</b> 6 -24mcg 1-2x per dag, als onderhoudsbehandeling, max 48mcg/dag, in totaal (inclusief aanvalsbehandeling) max 36mcg/keer en max 72mcg/dag. Volgens NHG-Standaard 6-12 mcg 1-2x per dag, kortdurend max 2 dd 36mcg</p>	<p>Vaak (1-10%): (dosisafhankelijk) tremor, spierkramp, hoofdpijn en hoesten</p> <p>Soms (0,1-1%): hartritme stoornissen, nervositeit</p>
<p>Salmeterol</p> <p>(NB. LABA altijd i.c.m. met ICS)</p>	<p>LABA</p>	<p><b>Aerosol:</b> 2 dd 50mcg (2 keer 25mcg), max 2 dd 100mcg</p> <p><b>Poeder:</b> 2 dd 50mcg</p>	
<p>Ipratropium</p>	<p>SAMA</p>	<p><b>Aerosol:</b> 40mcg 3-4 dd, max 240mcg per dag</p> <p><b>Inhalatiepoeder:</b> 40mcg 3-4x per dag</p> <p><b>Vernevelvloeistof:</b> 250-500mcg 3-4x per dag, de max dosering van 2mg per dag mag alleen worden overschreden onder medisch toezicht.</p> <p><b>Longaanval (exacerbatie) bij ABCDE stabiele patiënten:</b> in combinatie met salbutamol: Aerosol 20mcg per keer in voorzetkamer, 5x inademen, procedure 2-4x herhalen</p> <p><b>Vernevelvloeistof:</b> 500mcg per keer, zo nodig op geleide van het effect meerdere keren herhalen, de tijd tussen de doseringen dient door een arts te worden vastgesteld; de max dosering van 2mg per dag mag alleen worden overschreden onder medisch toezicht.</p>	<p>Vaak (1-10%): o.a. droge mond, hoest, keelirritatie, misselijkheid, hoofdpijn</p> <p>Soms (&lt;1%): o.a. bronchospasmen t.g.v. inhalatie, maagdarmklachten, oogklachten</p>
<p>Tiotropium</p>	<p>LAMA</p>	<p><b>Vloeistof (mist inhalator):</b> 1 dd 5mcg</p> <p><b>Poeder:</b> 1 dd 18mcg of 1 dd 13mcg afhankelijk van merk. Dosering die het mondstuk verlaat is bij beide 10mcg.</p>	<p>Circa 1% droge mond</p> <p>&lt;1% o.a. duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, cardiale klachten, smaakstoornissen, hoest, obstipatie, huiduitslag, faryngitis, orale of faryngeale candidiasis, stemstoornissen.</p>



Middel	Type	Dosering bij eerstelijnsbehandeling van astma	Bijwerkingen
Beclometason	ICS	<p><b>Aerosol:</b> 2 dd 200mcg (laag), 2 dd 400mcg (medium), 2 dd 500mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p> <p><b>Poeder:</b> 2 dd 200mcg (laag), 2 dd 400mcg (medium), 2 dd 800mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p> <p><b>Aerosol</b> Extra fijn: 2 dd 100mcg (laag), 2 dd 200mcg (medium), 2 dd 400mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p>	<p>Meest (&gt;10%): o.a. schimmelinfectie in mond of keel</p> <p>Vaak (1-10%): o.a. reversibele heesheid en keelirritatie</p> <p>Soms (&lt; 1%): o.a. huiduitslag, groeivertraging, verlies botdichtheid, hyperactiviteit, slaapstoornissen</p>
Budesonide	ICS	<p><b>Aerosol:</b> 2 dd 200mcg (laag), 2 dd 400mcg (medium), 2 dd 800mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p> <p><b>Poeder:</b> 2 dd 200mcg (laag), 2 dd 400mcg (medium), 2 dd 800mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p>	<p>Vaak (1-10%): o.a. schimmelinfectie in mond/keel, keelirritatie, heesheid</p> <p>Soms (&lt;1%): o.a. neiging tot krijgen blauwe plekken, rusteloosheid, huiduitslag, groeivertraging, hyperactiviteit, slaapstoornissen</p>
Ciclesonide	ICS	<p><b>Aerosol:</b> 1 dd 80mcg (laag), 1 dd 160mcg (medium), 2 dd 320mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p>	<p>Soms (&lt;1%): o.a. misselijkheid, onaangename smaak, huiduitslag, hyperactiviteit, slaapstoornissen</p> <p>Vanwege vorming van actieve metabooliet in de longen is er minder risico op orofaryngeale en systemische bijwerkingen</p>

Fluticason(propionaat)	ICS	<p><b>Aerosol:</b> 2 dd 125mcg (laag), 2 dd 250mcg (medium), 2 dd 500mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p> <p><b>Poeder:</b> 2 dd 100mcg (laag), 2 dd 250mcg (medium), 2 dd 500mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p>	<p>Meest (&gt;10%): o.a. schimmelinfectie in mond/keel</p> <p>Vaak (1-10%): o.a. heesheid, kneuzingen</p> <p>Soms (&lt;1%): o.a. keelirritatie, huiduitslag, hyperactiviteit, slaapstoornissen, groeivertraging.</p>
------------------------	-----	--	--

Middel	Type	Dosering bij eerstelijnsbehandeling van astma	Bijwerkingen
Fluticason(propionaat)/salmeterol	ICS+LABA	<p><b>Aerosol (mcg):</b> 2 dd 2x 50/25 (2 dd 100/50) (laag) 2 dd 2x 125/25 (2 dd 250/50) (medium) 2 dd 2x 250/25 (2 dd 500/50) (hoog, meestal tijdelijk)</p>	<p>Vaak (1-10%): o.a. heesheid, geïrriteerde keel, schimmelinfectie in mond/keel, hoofdpijn, palpities, tremor, blauwe plekken, pneumonie</p>
Beclometason/formoterol	ICS+LABA	<p><b>Onderhoudsbehandeling (mcg):</b> Aerosol/poeder (Extrafijn): 2 dd 100/6 (laag), 2 dd 2x 100/6 of 2 dd 200/6 (medium) 2 dd 2x 200/6 (hoog, meestal tijdelijk)</p> <p><b>Onderhouds- en 'zo nodig'-behandeling (mcg):</b> Aerosol: 2 dd 1 dosis 100/6, zo nodig bij symptomen 1 dosis extra, bij geen effect na enkele minuten nogmaals 1 dosis, max 8 doses per dag</p>	<p>Vaak (1-10%): o.a. heesheid, keelontsteking, hoofdpijn</p> <p>Soms (&lt;1%): o.a. droge mond, keelirritatie, schimmelinfectie in mond/keel, tremor, maagdarmlachten, palpities</p>

Budesonide/ formoterol	ICS+LABA	<p><b>Onderhoudsbehandeling (mcg):</b></p> <p><b>Aerosol:</b> 2 dd 200/6 (laag), 2 dd 2 á 200/6 (medium), 2 dd 4 á 200/6 (hoog, meestal tijdelijk) Sterkte van 100/3 ook beschikbaar</p> <p><b>Poeder (NB, sterkte is afhankelijk van merk inhalator):</b> 2 dd 160/4,5; 2 dd 200/6 (laag), 2 dd 320/9; 2 dd 400/12 (medium) 2 dd 2 x 320/9; 2 dd 2 á 400/12 (hoog, meestal tijdelijk)</p> <p><b>Onderhouds- en 'zo nodig' behandeling:</b> Poeder Geregistreerd voor de volgende inhalatiepoederinhalatoren met (verschillende!) sterkte 100/6, 200/6 of 160/4.5 9 (mcg): 1 dosis 2x per dag of 2 doses 1x per dag, soms 2 doses 2x per dag, bij symptomen zo nodig 1 dosis extra, zo nodig herhalen na enkele min, per keer max 6 doses, in totaal (onderhoud en zo nodig) max 8 doses per dag, gedurende een beperkte periode kunnen max 12 doses per dag gegeven worden.</p> <p><b>Aerosol</b> Geregistreerd voor de aerosolinhalator met de volgende sterkte (mcg): 100/3 2 doses 2x per dag of 4 doses 1x per dag, soms 4 doses 2x per dag, bij symptomen zo nodig 2 doses extra, zo nodig herhalen na enkele min, per keer max 12 doses, in totaal (onderhoud en 'zo nodig')</p>	Vaak (1-10%): o.a. heesheid, keelirritatie, schimmelinfectie mond/keel, hoofdpijn, palpitaties, tremor, blauwe plekken
Fluticason(pro pionaat) /formoterol	ICS+LABA	<p><b>Aerosol</b> 2 dd 2x 50/5 mcg (laag), 2 dd 2x 125/5 mcg (medium), 2 dd 2x 250/10 mcg (hoog, meestal tijdelijk)</p>	Soms (<1%): o.a. heesheid, keelirritatie, schimmelinfectie mond/keel, hoofdpijn, tremor, palpitaties

Budesonide/ salmeterol	ICS+LABA	Inhalatiepoeder 2 dd 120/20mcg (laag), 2 dd 240/20mcg (medium=max)	<p>Vaak (1-10%): o.a. hoofdpijn, schimmelinfectie mond/keel, bronchitis, heesheid, keelirritatie, hypokaliëmie, tremor, paplitaties, dysfonie, nasofaryngitis, sinusitis, slikproblemen, kneuzingen, spierkrampen, hoesten.</p> <p>Soms (&lt;1%): vermoeidheid, tachycardie, hypertensie, droge mond, spierspasmen, neurose, nachtmerrie, blastomycose, verhoogde ALAT- of gamma GT-waarden</p>
fluticason(furoaat)	ICS+LABA	1 dd 92/22mcg (laag), 1 dd 184/22mcg (medium=max)	

Middel	Type	Dosering bij eerstelijnsbehandeling van astma	Bijwerkingen
Prednis(ol)on	Oraal corticosteroid		<p>Vaak (1-10%): o.a. maagdarmlaachten, tijdelijke veranderingen in gevoel en stemming, stijging bloedsuiker, slecht genezende wonden, meer kans op infecties, verhoogde bloeddruk, verhoogde oogboldruk, oedeem, spierzwakte en vermoeidheid, stoornissen in hartritme</p>

Montelukast	LTRA	1 dd 10mg	<p>Meest (&gt;10%): o.a. infectie bovenste luchtwegen</p> <p>Vaak (1-10%): o.a. hoofdpijn, maagdarmklachten, dorst, koorts, huiduitslag</p> <p>Soms (&lt;1%): o.a. dyspepsie, droge mond, duizeligheid, sufheid, paresthesie, abnormaal dromen, bedplassen bij kinderen, neusbloeding, blauwe plekken, spierpijn, spierkramp, anafylaxie, jeuk, insulten, malaise, vermoeidheid, rusteloosheid, psychische bijwerkingen zoals angst, agressief gedrag, depressie</p> <p>Zelden: o.a. tremor, hallucinaties, desoriëntatie, suïcidaal gedrag, hartkloppingen</p>
-------------	------	-----------	---

Module 1E wordt geactualiseerd na herziening van de vigerende richtlijnen NHG-Standaard Astma bij kinderen 2014 en de NVK-richtlijn Astma bij kinderen 2013 en aangevuld met de kinderdoseringen.

# T O T S T A N D K O M I N G

De KNMP-richtlijn Astma is ontwikkeld door de KNMP onder verantwoordelijkheid van de Wetenschappelijke Sectie Openbaar apothekers (WSO). Doelen van deze KNMP-richtlijn zijn het verschaffen van duidelijkheid over welke farmaceutische zorg de patiënt als onderdeel van eerstelijns ketenzorg van de apotheker mag verwachten, het verkleinen van (ongewenste) praktijkvariatie, het verhogen van de kwaliteit van de farmaceutische zorg en het bevorderen van de samenwerking met andere zorgverleners in de keten. Dit ten behoeve van goede farmaceutische zorg voor de patiënt. De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd door de KNMP.

De richtlijn is ontwikkeld volgens de WSO-procedure 'Ontwikkeling KNMP-richtlijnen voor de openbaar apotheker' met daarbij AGREE II als kader. In de startfase van de richtlijnontwikkeling (2014-2016) is een patiëntenperspectiefonderzoek uitgevoerd in samenwerking met het Longfonds en de astmaVereniging Nederland en Davos (zie het addendum patiëntenperspectiefonderzoek). De richtlijn is ontwikkeld in de periode 2014 tot 2021. In de literatuur is gezocht naar onderzoeken gepubliceerd in de periode 2012 tot 2020. De meest geraadpleegde database was MEDLINE met behulp van PubMed. Ook de internationale richtlijn Global Initiative for Asthma (GINA) en de in Nederland vigerende richtlijnen en zorgstandaarden omtrent astmazorg (zie hoofdstuk noten en referenties) werden geraadpleegd. Bij de noten waar specifiekere zoekstrategieën zijn toegepast, is dat vermeld in noot. De conceptrichtlijn van april 2018 werd middels een praktijktoets in 21 apotheken getoetst door masterfarmaciestudenten van de Universiteit Leiden als onderdeel van hun praktijkopdracht. In deze praktijktoets werden de concept(kern)aanbevelingen getoetst op helderheid en haalbaarheid. De richtlijn stond in de periode van november 2018 tot november 2021 op de KNMP-website open voor KNMP-leden ter becommentariëring. De richtlijn is in de periode november 2018 tot januari 2019 ter becommentariëring aangeboden aan de volgende partijen: de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA), het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG), Stichting COPD Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG), de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), het Longfonds, het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF), de Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie bij Kinderen (NVFK), de Vereniging voor Hart-Vaat- en Longfysiotherapie (VHVL), Nederlandse Vereniging van Longfunctieanalisten (NVLA), de Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NvD), Het Nederlands Instituut van Psychologen (NIP), Pharos, Patiëntenfederatie Nederland en de Longalliantie (LAN). Deelname als referent betekent niet dat partijen de richtlijnen op alle delen onderschrijven. Parallel aan de richtlijnontwikkeling is in de periode 2017-2018 gewerkt aan indicatoren behorende bij de richtlijn. In 2018 is een set generieke indicatoren en een set astmaspecifieke indicatoren vastgesteld. Daarnaast bestonden al 4 astmaspecifieke indicatoren, ontwikkeld in 2013 door de KNMP op basis van apotheek aflevergegevens die de SFK heeft verzameld.

Vanwege de grote herziening van de GINA en de impact op het astmabeleid is de richtlijn geactualiseerd in de periode 2019-2020. In 2020 heeft Rijksuniversiteit Groningen met een expertgroep een impactanalyse uitgevoerd met betrekking tot investeringen en opbrengsten van middelen. Het resultaat van de impactanalyse geeft inzicht in bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie. Deze factoren zijn tezamen met de conceptrichtlijn van oktober 2020 voorgelegd aan circa 35 regionale apothekers in 5 workshops. De resultaten van de impactanalyse en de praktijktoets geven samen inzicht in de randvoorwaarden voor implementatie. Een deel van deze resultaten is beknopt verwerkt in de richtlijn in het addendum 'Implementatiebevorderende en belemmerende factoren'. De impactanalyse is op 13 juli 2021 door de LOA-commissie van de KNMP geaccordeerd. In de periode juli tot september 2021 is de conceptrichtlijn opnieuw ter becommentariëring aangeboden aan de hierboven genoemde partijen. Deelname als referent betekent wederom niet dat partijen de richtlijnen op alle delen onderschrijven. De actualisatie van de in 2018 vastgestelde indicatoren bij de KNMP-richtlijn Astma zal eind 2021 van start gaan en naar verwachting in 2022 gereed zijn.

Penvoerders voor deze richtlijn waren E.C.M. Wong-Go en dr. B.J.G. Daemen (apothekers KNMP), en J.M. Krijger (apotheker SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy). De noten van de KNMP-richtlijn Astma zijn medeontwikkeld door dr. A.J. Leendertse, R. Sorghabi, M. Roper-Venema, dr. S.D. Borgsteede, dr. M. Manson (allen apothekers), en L.G.M. Mulder-Wildemors en dr. A. Floor (apothekers bij SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy). Het addendum 'Implementatiebevorderende en belemmerende factoren' is medeontwikkeld door F.S. van der Scheer (KNMP).

De werkgroep voor de ontwikkeling van deze richtlijn bestond uit: FA. van Jaarsveld (Longfonds), I. van Dijk-Hoen (astmaVereniging

Nederland en Davos), R.L. Brouwer (SIG Long KNMP), dr. A.G.G. Stuurman-Bieze (SIG Long KNMP tot 2020) en G.J. van Ommeren (SIG Long KNMP). De leden van de werkgroep hebben een verklaring omtrent belangenverstreming afgelegd conform de KNAW-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstreming. Deze zijn in te zien op het bureau van de KNMP. De SIG Long is in 2017 uitgebreid. De leden van de SIG longaandoeningen hebben in de periode van 2017-2021 als klankbordgroep meegelezen met de laatste conceptversies. De leden van de SIG longaandoeningen bestaan uit: dr. J.F.M. van Boven (voorzitter), R.L. Brouwer, J. Kooistra, dr. E. Kuipers, A. Kuijpers, dr. A.J. Leendertse, J. Luers, dr. M. Manson, E. van der Meijs, E. Okel, G.J. van Ommeren, P. Ooms, dr. E. Slob, R. Sorghabi, M. Star, dr. M. Teichert, C. Visser, R. van Waes, S. Al-Mousawi (tot 2019) en dr. A.G.G. Stuurman-Bieze (tot 2020).

Met dank aan M. Barnhoorn (Longfonds), dr. T. Teunissen (Longfonds), leden van het longpanel en de patiëntenfocusgroep voor hun inbreng tijdens de richtlijnontwikkeling voor het patiëntenperspectiefonderzoek. Met dank aan de deelnemers voor de impactanalyse, de deelnemers voor de indicatorenontwikkeling, de deelnemers van de workshops ten behoeve van de tweede praktijktoets alsook dank aan de masterfarmaciestudenten van de Universiteit Leiden en de deelnemende apothekers voor hun medewerking aan de eerste praktijktoets.

De richtlijn is geautoriseerd door de autorisatiecommissie van de KNMP op 6 december 2021. Deze autorisatie is 5 jaar geldig. Na autorisatie ziet de WSO erop toe dat de richtlijn blijft voldoen aan de stand van de wetenschap en de praktijk. Herziening (op onderdelen) vindt zo vaak als nodig plaats. Vragen, aanvullingen, commentaren en kennislacunes kunnen worden gestuurd naar [richtlijnen@knmp.nl](mailto:richtlijnen@knmp.nl). Hoewel bij het verzamelen en verwerken van gegevens uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de KNMP geen enkele aansprakelijkheid aanvaarden voor schade die zou kunnen voortvloeien uit drukfouten of andere onjuistheden.

# AFKORTINGEN

<b>ACE</b>	= angiotensine converting enzyme
<b>ACO</b>	= Astma COPD Overlap
<b>ACQ</b>	= Asthma Control Questionnaire
<b>ACT</b>	= Asthma Control Test
<b>c-ACT</b>	= childhood Asthma Control Test
<b>AERD</b>	= aspirin-exacerbated respiratory disease
<b>AIS</b>	= Apotheek Informatie Systeem
<b>AQLQ</b>	= Asthma Quality of Life Questionnaire
<b>BAA</b>	= breath-actuated aerosol
<b>BMI</b>	= Body Mass Index
<b>BI</b>	= betrouwbaarheidsinterval
<b>CAHAG</b>	= COPD en Astma Huisartsen Advies Groep
<b>CARAT</b>	= Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test
<b>CBO</b>	= Centraal Begeleidings Orgaan
<b>CI</b>	= contra-indicatie
<b>COPD</b>	= Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>COX</b>	= cyclo-oxygenase
<b>CPAP</b>	= continuous positive airway pressure
<b>CRS</b>	= chronische rhinosiuitis
<b>DPI</b>	= Droog Poeder Inhalator
<b>FDA</b>	= Food and Drug Administration
<b>FEV1</b>	= Forced Expiratory Volume in 1 second
<b>FTO</b>	= Farmaco Therapeutisch Overleg
<b>FTP</b>	= farmacotherapie gerelateerd probleem
<b>FTTO</b>	= Farmaco Therapeutisch Transmuraal Overleg
<b>FVC</b>	= Forced Vital Capacity
<b>GERD</b>	= gastro-oesofageale reflux disease
<b>GINA</b>	= Global Initiative for Asthma
<b>GLI</b>	= Global Lung Initiative
<b>GOLD</b>	= Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>ICS</b>	= inhalatiecorticosteroïd
<b>IgE</b>	= immunoglobuline-E
<b>IL</b>	= interleukine
<b>KNMP</b>	= Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
<b>LABA</b>	= long acting beta2-agonist
<b>LAMA</b>	= long acting muscarinic antagonist
<b>LAN</b>	= Long Alliantie Nederland
<b>LLWI</b>	= lage luchtweginfecties
<b>LTRA</b>	= leukotriënantagonist
<b>MD</b>	= Mean Difference
<b>MDR</b>	= multidisciplinaire richtlijn
<b>NHG</b>	= Nederlands Huisartsen Genootschap
<b>NIVEL</b>	= Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
<b>NNGB</b>	= Nederlandse Norm Gezond Bewegen
<b>NPCF</b>	= Patiëntenfederatie Nederland
<b>NSAID</b>	= Non Steroïdal Anti Inflammatory Drug
<b>NVALT</b>	= Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
<b>NVK</b>	= Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
<b>OCS</b>	= orale corticosteroïden



<b>OSAS</b>	= obstructief slaapapneusyndroom
<b>PEF</b>	= peak expiratory flow
<b>pMDI</b>	= pressurized metered dose inhaler
<b>PPI</b>	= protonpompinhibitor
<b>RCT</b>	= randomized clinical trial
<b>RPS</b>	= remote presence solutions
<b>RTTM</b>	= real time medication monitoring
<b>SABA</b>	= short acting beta2-agonist
<b>SAMA</b>	= short acting muscarinic antagonist
<b>SFK</b>	= Stichting Farmaceutische Kengetallen
<b>UA</b>	= Uitsluitend Apotheek
<b>VC</b>	= Vital Capacity
<b>VND</b>	= astmaVereniging Nederland en Davos

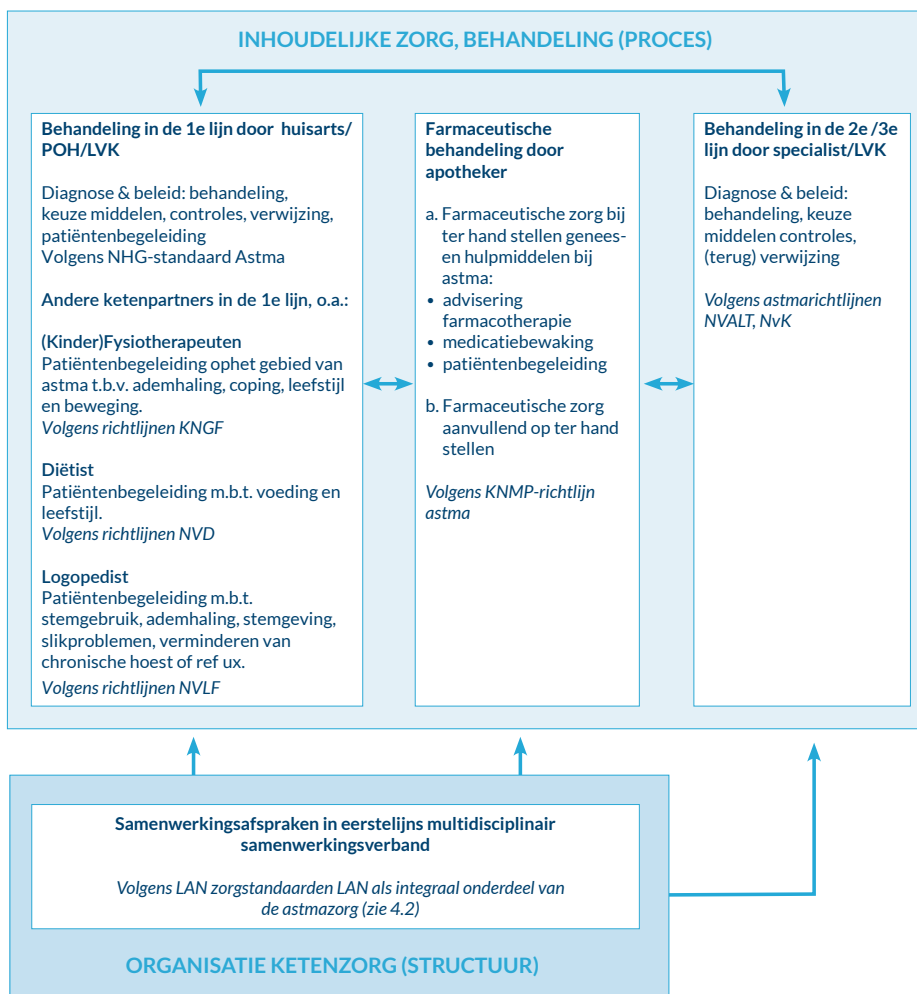
# NOTEN

1.	Multidisciplinaire samenwerking bij astma	35
2.	Diagnose astma	38
3.	Comorbiditeit bij astma	40
4.	Allergische rinitis en astma	43
5.	Fenotyperingen bij astma	43
6.	Patiëntenperspectief	44
7.	Longaanval (volwassenen)	48
8.	Antihistaminica	49
9.	Intranasale corticosteroiden	50
10.	Astma COPD Overlap (ACO)	51
11.	Kengetallen astma	52
12.	Indeling astmacontrole	54
13.	Spirometrisch onderzoek	56
14.	Astma vragenlijsten	57
15.	Effectiviteit farmaceutische zorg bij astma	59
16.	Gebruik inhalatoren	62
17.	Voorzetkamers	66
18.	Zelfmanagement en individueel zorgplan	67
19.	Patiëntendossier	69
20.	Roken	69
21.	Leefstijl	70
22.	Kortwerkende bronchusverwijders (SABA)	72
23.	Inhalatiecorticosteroiden (ICS)	74
24.	Langwerkende bronchusverwijders (LABA)	82
25.	Leukotrieënantagonisten (LTRA)	87
26.	Moeilijk behandelbaar en ernstig astma	89
27.	Theofylline	91
28.	Monoklonale antilichamen	91
29.	Afbouwen ICS	95
30.	Anticholinergica (SAMA, LAMA)	97
31.	E-health	101

## 1. MULTIDISCIPLINAIRE SAMENWERKING BIJ ASTMA

Astma is een complexe aandoening. Het beloop van astma wordt bepaald door verschillende aspecten van de integrale gezondheidstoestand van de patiënt zoals luchtwegklachten, fysieke beperking, beperking in het dagelijks functioneren en participatie. De behandeling van de patiënt met astma overstijgt de competentie van één zorgverlener. Dit geldt vooral voor patiënten die hun astma niet of onvoldoende onder controle hebben, of voor patiënten met veel of complexe knelpunten zoals comorbiditeit, polyfarmacie of verminderd vermogen tot zelfmanagement.

Voor het bereiken van de optimale zorg voor de patiënt met astma is samenwerking tussen de verschillende zorgverleners die de astmazorg verlenen een randvoorwaarde. Dat betekent dat deze zorgverleners niet gescheiden van elkaar opereren, maar hun zorghandelen op elkaar afstemmen. In de LAN zorgstandaarden [LAN 2012] staan de organisatorische voorwaarden voor deze multidisciplinaire (keten)zorg. Ook in de beroepsrichtlijnen van het NHG en de NVALT is er aandacht voor de organisatie van astmazorg [NHG astma 2020, NVALT 2020]. De farmaceutische zorg van de apotheker is onderdeel van de totale multidisciplinaire (keten)zorg rondom een patiënt met astma. Hoe de ketenzorg is georganiseerd, is afhankelijk van onder andere de directe (lokale) en regionale zorgomgeving van de apotheek [zie KNMP-richtlijn Praktijkvoering, publicatie in 2022]. Binnen de multidisciplinaire samenwerking hebben de betrokken zorgprofessionals (ketenpartners) hun eigen verantwoordelijkheid voor hun professioneel en zorginhoudelijk handelen, welke gebaseerd is op de inhoudelijke richtlijnen of standaarden van de beroepsgroepen (zie afbeelding 4).



Afbeelding 4: Farmaceutische Zorg voor patiënten met astma als geïntegreerd onderdeel van astma(keten)zorg.

### Continuïteit van zorg

Voor de implementatie van de aanbevelingen van de KNMP-richtlijn Astma is een multidisciplinair samenwerkingsverband een voorwaarde (zie addendum implementatiebevorderende en belemmerende factoren).

Bij veel zorghandelingen voor de astmapatiënt is er sprake van gedeelde zorg, zoals het geven van de inhalatie-instructie. Apothekers, (huis)artsen, assistenten, (kinder)fysiotherapeuten, (long)verpleegkundigen en de praktijkondersteuners hebben allen een rol in de begeleiding van de patiënt bij het goed gebruik van inhalatiemedicatie. Afstemming tussen zorgverleners over de begeleiding van de patiënt is van belang voor de continuïteit van zorg. Zo kunnen zorgverleners afstemming hebben over wie wanneer de inhalatie-instructie geeft, volgens welke uniforme instructies dit gebeurt, hoe vaak dit herhaald danwel geëvalueerd wordt en welke (risico)patiënten aanvullende aandacht nodig hebben. Ook transmurale afspraken tussen zorgverleners in de eerste en tweede/derde lijn over bijvoorbeeld het farmacotherapeutisch beleid bij (ernstig) astma en het beleid omtrent longaanvallen maken onderdeel uit van de multidisciplinaire samenwerking. Een multidisciplinair samenwerkingsverband kan op verschillende manieren ingevuld worden door lokale of regionale samenwerkingsafspraken. Aanbevelingen hiervoor staan in de LAN zorgstandaarden [LAN 2012] en het LAN zorgpad inhalatiemedicatie 2019 [16] [LAN ZI 2019]. In de praktijk varieert dit van relatief eenvoudige werkafspraken tussen bijvoorbeeld alleen de lokale apothekers en huisartsen tot een multidisciplinair regionaal en/of transmuraal zorgprogramma.

### **Gegevensuitwisseling in de keten**

Voor goede multidisciplinaire zorg op het gebied van astma is het belangrijk dat zorgverleners inzage hebben in de gegevens die ze nodig hebben om zorg te kunnen verlenen. De multidisciplinaire richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens in de keten' geeft handvatten voor gegevensuitwisseling in het algemeen. Op het moment van schrijven bestaat er echter nog geen vastgesteld landelijk kader voor het (elektronisch) uitwisselen van gegevens omtrent specifiek de astmazorg. Daarom is het belangrijk dat de apotheker met ketenpartners op lokaal en/of regionaal niveau hierover afspraken maakt.

### **Zorgprogramma's en samenwerking in de praktijk**

In de praktijk worden zorgprogramma's op regionaal of lokaal niveau ontwikkeld door zorggroepen. Deze zorggroepen zijn samenwerkingsverbanden die in de regel als zorgaanbieder functioneren. Zorgprogramma's kunnen inhoudelijk van elkaar verschillen. Dit is afhankelijk van de samenstelling en voorkeuren van de opstellers als ook afhankelijk van regionale afspraken met bijvoorbeeld zorginkopers. In bestaande zorggroepen worden huisartsen gecontracteerd; de meeste huidige multidisciplinaire zorggroepen zijn veelal ontstaan vanuit huisartsenzorggroepen. Apothekers worden daarentegen veel minder gecontracteerd.

Zo blijkt uit een NIVEL-onderzoek onder 153 Nederlandse apothekers en 76 Nederlandse huisartsen slechts een derde van de apothekers deel te nemen aan één of meerdere zorggroepen met de huisarts. Slechts 18 apothekers (11%) gaven aan deel te nemen aan een zorggroep astma [Kennissynthese Samenwerking tussen huisarts en openbaar apotheker (van Dijk 2016)].

In dit onderzoek zijn de deelnemende apothekers en huisartsen bevraagd over de huidige en toekomstige samenwerking als ketenpartners in de eerstelijnszorg. In de huidige samenwerking geven huisartsen en apothekers aan dat de meest voorkomende gezamenlijke werkzaamheden zijn: het farmacotherapieoverleg (FTO), de aanpassing van recepten, het starten met GDV en de samenwerking bij medicatiebeoordelingen.

In het onderzoek zijn zeven taken met betrekking tot patiëntenbegeleiding voorgelegd aan de apothekers en huisartsen. Aan hen is gevraagd of zij deze taken zien als taak van apothekers, als taak van huisartsen of van beiden. Bij vier van de zeven taken geven apothekers aan dat zij deze taken als hun eigen taak zien, terwijl huisartsen deze taken als verantwoordelijkheid van zowel apothekers als huisartsen zien. Het gaat om de volgende vier taken: voorlichting van de patiënt over mogelijke bijwerkingen van medicatie, voorlichting van de patiënt over medicatiegebruik, combinatie van medicatie beoordelen/bewaken, de patiënt vragen naar goed medicatiegebruik. De patiënt vragen naar tevredenheid ten aanzien van het medicatiegebruik zien zowel apothekers als huisartsen als een taak voor beiden. Voorlichting over de reden van voorschrijven zien apothekers en huisartsen voornamelijk als een taak voor de huisarts. Voorlichting van de patiënt over de effectiviteit van de medicatie ziet het gros van de apothekers als taak voor beiden en de huisartsen als taak voor de huisartsen.

Zowel huisarts en apotheker geven aan dat vertrouwen een voorwaarde is voor de samenwerking tussen huisarts en apotheker. Vertrouwen wordt bevorderd door continuïteit, communicatie, investering in persoonlijk (face-to-face) contact en een gemeenschappelijk belang nastreven (goede zorg voor de patiënt). Het grootste aantal contacten verloopt telefonisch, twee derde van de huisartsen geeft aan wekelijks telefonisch contact met een apotheker te hebben. Samenwerking tussen zorgverleners heeft betere zorg voor patiënten als doel. De aard en complexiteit van de zorgvraag van de (astma)patiënt staan voorop in de zorgverlening. Hoewel het vanzelfsprekend lijkt dat samenwerking tot een efficiëntere en betere zorg leidt, is dit in Nederland niet wetenschappelijk onderbouwd. Wel laat het onderzoek van Gums zien dat goede samenwerking tussen huisarts en apotheker mogelijk kan bijdragen aan minder astmagerelateerde bezoeken aan de spoedpost alsook minder ziekenhuisopnames, betere

astmacontrole en kwaliteit van leven. Een significant effect was alleen gezien voor patiënten met ongecontroleerde astma. In dit onderzoek bestond de interventie uit een begeleiding door de apotheker aan de hand van gesprekken met de patiënt, het opstellen van een farmacotherapeutisch behandelplan als ook het adviseren van de arts [Gums 2015]. Ook het artikel van Fletcher laat zien dat goede en efficiënte multidisciplinaire samenwerking zorgt voor voldoende 'workforce' ten aanzien van de totale astmazorg. Dit bevordert therapietrouw en astma-uitkomsten [Fletcher 2020].

### **Aanbevelingen voor apothekers in multidisciplinaire eerstelijnszorg**

In het buitenland (onder andere Verenigd Koninkrijk, Verenigde Staten, Canada) werkt de apotheker steeds meer samen met andere zorgverleners in multidisciplinair verband. De apotheker wordt in deze landen vooral gewaardeerd om zijn klinisch-farmaceutische zorg, eerder dan om zijn logistieke werkzaamheden. In Canada heeft de beroepsorganisatie van apothekers daarom tien evidence based aanbevelingen ontwikkeld voor de integratie van de apotheker in een eerstelijns multidisciplinair team ["Guidelines for pharmacists integrating into primary care teams" (Jorgensen 2013)]:

#### **De apotheker:**

1. kent de behoeften van de lokale zorg en kent de behoeften van de patiëntenpopulaties;
2. kent zijn rol en verantwoordelijkheden en heeft deze beschreven;
3. informeert de zorgketen over zijn rol en verantwoordelijkheden;
4. kent de rollen en verantwoordelijkheden van de andere lokale zorgverleners;
5. kan inschatten of de praktijkvoering van zijn praktijk adequaat is voor zorg binnen de eerstelijns ketenzorg

#### **Eerstelijnszorg:**

6. is zichtbaar en toegankelijk voor ander lokale zorgverleners;
7. beschikt over benodigde competenties voor de zorg in een multidisciplinair samenwerkingsverband;
8. is proactief en neemt verantwoordelijkheid voor patiëntenuitkomsten;
9. vraagt regelmatig om feedback van andere lokale zorgverleners;
10. heeft en onderhoudt professionele een-op-een relaties met de lokale zorgverleners.

Een dergelijke richtlijn ontbreekt in Nederland. Deze aanbevelingen zijn ontwikkeld voor Canadese apothekers maar lijken één-op-één bruikbaar voor de Nederlandse situatie.

### **Multidisciplinaire samenwerking rondom goed gebruik inhalatiemedicatie: LAN zorgpad inhalatiemedicatie**

Het LAN zorgpad inhalatiemedicatie bouwt voort op het LAN rapport Goed Gebruik Inhalatiemedicatie [LAN GGI 2018] en heeft als doel de juiste inzet van longmedicatie en de daarbij gebruikte inhalatoren te verbeteren en het goed gebruik door de patiënten te bevorderen. In het LAN rapport Goed Gebruik Inhalatiemedicatie staat de keuze van een passende inhalator voor de patiënt centraal [16] [LAN GGI 2018]. Het Zorgpad Inhalatiemedicatie is meer gericht op de multidisciplinaire samenwerking tussen de betrokken zorgverleners in het begeleiden van de volwassen astmapatiënt in zijn/haar gebruik van inhalatiemedicatie. Het zorgpad onderscheidt een pad eerste uitgifte en een pad vervolguutgifte vanwege de verschillen in zorgaccenten.

#### *Zorgpad eerste uitgifte*

Het zorgpad eerste uitgifte beschrijft de stappen van de diagnosestelling door de arts tot en met de eerste instructie door de apotheker of apothekersassistent. Belang van communicatie van de diagnose of voorlopige diagnose naar de apotheker en andere betrokken zorgverleners wordt benadrukt in het zorgpad. Het creëren van ziekte-inzicht bij de patiënt en eventuele mantelzorg staat hierbij centraal. De verwachting is dat als de patiënt beter begrijpt wat er precies aan de hand is, welke rol een longaandoening als astma speelt in zijn of haar leven, dit bijdraagt aan een hogere behandel- en therapietrouw. Herhaling van de uitleg en inhalatie-instructie door de betrokken zorgverleners, het bevragen van de patiënt over diens verwachtingen en knelpunten en heldere communicatie over de behandelstappen en de rollen van de betrokken zorgverleners, dragen bij aan het creëren van een ziekte-inzicht bij de patiënt.

#### **Zorgpad vervolguutgiften**

Het zorgpad vervolguutgiften (follow up fase) heeft aandacht voor de monitoring en het belang van vaste evaluatiemomenten door de betrokken zorgverleners. Na verloop van tijd kunnen patiënten bewust of onbewust minder nauwkeurig omgaan met hun inhalatiemedicatie met mogelijk terugval in de gezondheidssituatie als gevolg van minder therapietrouw.

Het tegenovergestelde kan ook het geval zijn: de patiënt heeft de astma/COPD goed onder controle en bevindt zich in een

stabiele fase waardoor wellicht optimalisatie of het afbouwen van medicatie aan de orde is. In beide situaties is evaluatie van de farmacotherapeutische behandeling van belang om te beoordelen of meer patiëntenbegeleiding nodig is, en of aanpassing van de inhalatiemedicatie nodig is. Een aandachtspunt tijdens de follow up fase is ook het goed gebruik van de inhalatoren en de controle van de inhalatietechniek.

### **Multidisciplinaire werkafspraken en zorgpaden bij kinderen**

Bij de farmacotherapeutische begeleiding bij kinderen spelen (leeftijdsspecifiek) aspecten mee die soms wezenlijk anders zijn dan bij volwassenen. De zorgstandaard astma bij kinderen heeft hier aandacht voor. De huidige zorgpaden en formularia zijn over het algemeen gericht op volwassenen. De landelijke transmurale afspraak tussen NVK en NHG is in herziening en wordt in 2022 verwacht.

### **Conclusies:**

- De behandeling van de patiënt met astma overstijgt de competentie van één zorgverlener.
- Voor optimale zorg voor de patiënt met astma zijn regionale/lokale multidisciplinaire samenwerkingsafspraken een voorwaarde.
- De multidisciplinaire zorg dient zodanig ingericht te worden dat zowel de patiënt met goede astmacontrole als de patiënt met onvoldoende astmacontrole goed begeleid wordt. Met als doel om respectievelijk goede astmacontrole te kunnen behouden en onvoldoende astmacontrole te kunnen behandelen.
- Voor integratie van de apotheker in een eerstelijns multidisciplinair team is het volgende belangrijk: kennis van zorgbehoefte, duidelijkheid over de rollen en verantwoordelijkheden in de keten, toegankelijkheid van de (farmaceutische) zorg, beschikken over de juiste competenties voor de zorg in een multidisciplinair samenwerkingsverband en een pro-actieve houding.
- Voor goed gebruik inhalatiemedicatie is samenwerking tussen zorgverleners in het begeleiden van de patiënt van belang, met daarin aandacht voor ziekte-inzicht patiënt, goede monitoring en vaste evaluatiemomenten met herhaling van uitleg over geneesmiddelen en inhalatietechniek.

## **2. DIAGNOSE ASTMA**

Het stellen van de diagnose astma door de arts is niet eenvoudig. Veel luchtwegklachten die passend zijn bij astma kunnen ook door andere aandoeningen worden veroorzaakt, waardoor het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt. De GINA-guideline benadrukt desondanks dat de diagnose al bij het eerste doktersbezoek zou moeten worden gesteld, aangezien de symptomen van astma vaak spontaan of door medicamenteuze behandeling verdwijnen, waarna het moeilijk is om de diagnose astma te bevestigen [GINA 2021].

### **Diagnose astma bij volwassenen**

De NHG-Standaard Astma bij volwassenen adviseert huisartsen het volgende.

De diagnose astma wordt gesteld aan de hand van een anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek. In de anamnese komen onder andere aan bod:

- De kernsymptomen van astma: de mate van dyspneu (kortademigheid) en piepende ademhaling al dan niet in combinatie met hoesten;
- Aard en ernst van luchtwegklachten (indien de symptomen zich regelmatig in de nacht voordoen dan versterkt dat het vermoeden van astma);
- Allergische en niet-allergische prikkels, klachten bij inspanning. Voorbeelden van niet-allergische prikkels zijn: virale infecties, lichamelijke inspanning, psychische factoren en niet-allergene stoffen (zoals rook, luchtvervuiling, parfum, mist, koude lucht). Allergische reacties zijn immunoglobuline E (IgE)-gemedieerde reacties op allergenen zoals graspollen, boompollen, huisstofmijt of beroepsgebonden allergenen. Ook geneesmiddelen en voedingsadditieven zoals conserveermiddelen met sulfiet kunnen astma induceren;
- Familiegeschiedenis;
- Roken;
- Medicatiegebruik (NSAID's, bètablokkers).

Het lichamelijk onderzoek bestaat onder andere uit observatie van dyspneu, de ademhalingsfrequentie, het gebruik van ademhalingspijpen, auscultatie van de longen en het bepalen van de hartfrequentie en ademhalingsfrequentie bij ernstige dyspneu. Het aanvullend onderzoek bestaat uit spirometrie [13] en een screeningtest op inhalatieallergenen. De resultaten van deze

onderzoeken dienen ter ondersteuning van de diagnose en kunnen een vermoeden van astma bevestigen, dan wel de diagnose astma uitsluiten. Soms is de diagnose astma moeilijk af te leiden uit de onderzoeken. Aanvullend onderzoek in de tweede lijn, zoals een bronchiale hyperreactiviteitstest is dan geïndiceerd. Geïsoleerde hoest kan zelden aan astma worden toegeschreven [GINA 2021]. Bij patiënten met alleen hoestklachten, zonder dyspneu of expiratoir piepen, is reversibiliteit (FEV1-toename na bronchusverwijding met  $\geq 12\%$  én  $\geq 200$  ml) nodig om de diagnose astma te kunnen stellen [NHG astma 2020].

### **Comorbiditeit**

Indien een patiënt met dyspneu daarnaast bekend is met dysfunctioneel ademen, angststoornis, obesitas, pneumonie of longembolie, dan kan de huisarts de diagnose astma niet makkelijk met zekerheid vaststellen [NHG astma 2020].

### **Vroege diagnosestelling en vermoeden van astma**

De diagnose astma wordt volgens de NHG-Standaard gesteld als de symptomen van dyspneu en piepende ademhaling, al dan niet met hoesten, van terugkerende aard zijn. De diagnose wordt daarom ook pas na enkele consulten gesteld, terwijl de medicamenteuze behandeling met SABA vaak al meteen wordt gestart op basis van een vermoeden van astma. Op dit punt wijkt de NHG-Standaard af van de GINA-guidelines 2021, die stellen dat de diagnose al bij het eerste consult zou moeten worden gesteld om het risico op onder- en overbehandeling bij de patiënt te voorkomen. In de praktijk is diagnosestelling bij het eerste consult vaak niet haalbaar en zal bijvoorbeeld moeten worden gewacht op de uitslag van spirometrisch onderzoek. Door de variabiliteit van de aandoening is het niet altijd mogelijk de diagnose op basis van een spirogram te bepalen. Daarnaast kunnen inhalatiecorticosteroiden (ICS) de uitkomsten van spirometrie beïnvloeden. Bètamimetica hoeven alleen op de dag van de spirometrie (voorafgaand aan het onderzoek) te worden vermeden. Voor de continuïteit van zorg is goede communicatie van de (werk)diagnose astma of vermoeden van astma van de arts naar de apotheker en andere betrokken zorgverleners belangrijk. Het LAN zorgpad inhalatiemedicatie benadrukt dit [LAN ZI 2019], zie ook de noot multidisciplinaire samenwerking bij astma

### **Diagnose astma bij kinderen**

Voor het stellen van de diagnose astma bij kinderen wordt onderscheid gemaakt tussen kinderen tot 6 jaar en kinderen van 6 jaar en ouder, omdat zowel de diagnostiek als de behandeling van deze groepen van elkaar verschillen [NHG Astma kind 2014].

#### **Kinderen van 0-6 jaar**

De diagnose astma wordt meestal pas gesteld vanaf 6 jaar. Voor kinderen van 0-6 jaar wordt de term 'episodisch respiratoir piepen' gehanteerd, omdat het typische beeld van terugkerende dyspneu met piepende ademhaling en eventueel hoesten vaak afwezig is bij heel jonge kinderen. Bovendien kan bij kinderen tot 6 jaar geen betrouwbare spirometrie worden uitgevoerd om de diagnose astma te kunnen bevestigen [NHG Astma kind 2014, MDR astma 2014]. In de tweedelijns zorg is het mogelijk om een reversibiliteitsmeting aan te vragen voor patiënten jonger dan 6 jaar (mits instrueerbaar). Er zijn hiervoor richtlijnen ontwikkeld door de American Thoracic Society (ATS) [ATS 2019]. Bij kinderen met episodisch respiratoir piepen wordt nog onderscheid gemaakt tussen episodisch viraal piepen (waarbij het piepen alleen aanwezig is bij een virale luchtweginfectie) en 'piepen door multiple prikkels', waarbij naast virale prikkels en allergische prikkels ook niet-allergische prikkels zoals inspanning, kou en stof (waaronder mist, (tabaks)rook) een piepende ademhaling kunnen veroorzaken [MDR astma 2014].

#### **Kinderen van 6 jaar en ouder**

Bij kinderen vanaf 6 jaar kan de diagnose astma met spirometrie worden bevestigd. Dit gebeurt op basis van de terugkerende klachten van dyspneu met piepen, al dan niet in combinatie met hoesten en lichamelijk onderzoek (auscultatie van de longen) op het moment van een astma-aanval. Een screeningstest op inhalatieallergenen en spirometrie werken daarbij ondersteunend. De diagnose astma is waarschijnlijker bij een positieve (IgE-gemedieerde) reactie op inhalatieallergenen en als reversibiliteit wordt aangetoond bij spirometrie middels SABA [NHG Astma kind 2014].

### **Differentiaal diagnose**

Veel aandoeningen kunnen net als astma kortademigheid geven. Bijvoorbeeld angststoornis, hartfalen, disfunctionele ademhaling, COPD, pneumonie, longembolieën en obesitas. Bij kinderen zijn het vooral de volgende aandoeningen die ook voor benauwdheid kunnen zorgen: bronchiolitis, disfunctionele ademhaling (hyperventilatie), afwijkingen van de luchtpijp, voedselallergie, aangeboren afwijkingen van de hart- of grote vaten of het inslikken van een lichaamsvreemd voorwerp in de luchtwegen [GINA 2021, NHG astma 2020, NHG astma kind 2014].

### **Conclusies:**

- De diagnose astma wordt bij voorkeur bij het eerste consult met zekerheid gesteld om over- en onderbehandeling te voorkomen. In de praktijk is dit doorgaans niet mogelijk en wordt de diagnose pas na enkele consulten gesteld.
- In de praktijk start de medicamenteuze behandeling dan ook vaak op basis van een vermoeden van astma.
- Communicatie van de diagnose astma, of werkdiagnose vermoeden van astma, van de arts naar de apotheker en andere betrokken zorgverleners is belangrijk voor de continuïteit van zorg.
- De diagnose astma kan pas vanaf een leeftijd van 6 jaar met spirometrie worden bevestigd. Voor die tijd kan astma voorkomen, maar veel vaker episodisch viraal piepen.
- Reversibiliteit is ondersteunend voor de diagnose astma, maar afwezigheid van reversibiliteit sluit de diagnose astma niet uit.

### 3. COMORBIDITEIT BIJ ASTMA

Astma kan gepaard gaan met comorbiditeit. Vooral bij patiënten met moeilijk behandelbaar of ernstig astma [26] komen de volgende aandoeningen als comorbiditeit vaak voor [NHG astma 2020, GINA 2021, MDR astma 2014]:

- Obesitas met of zonder obstructief slaapapneu syndroom;
- Obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS);
- Allergische rinitis (zie hiervoor noot allergische rinitis);
- Gastro-oesofageale refluxziekte;
- Angststoornissen en depressie;
- Chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen.

De aanwezige comorbiditeit kan bijdragen aan een verzwaring van de symptoomlast. Het kan de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden en meer risico op geneesmiddelinteracties geven [GINA 2021] [Boulet 2009] [Weersink 2013]. Behandeling van de comorbiditeit kan progressie van de astmaklachten voorkomen.

#### Obesitas

Mensen met een verhoogde BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) hebben een verhoogd risico om astma te ontwikkelen [Boulet 2013, Mafort 2016]. Bovendien hebben zij meer kans op complicaties en ziekten zoals OSAS (zie verderop), hart- en vaatziekten en metabolische aandoeningen die de astmacontrole bemoeilijken [Mafort 2016]. De mechanismes hierachter zijn de verhoogde bronchiale hyperreactiviteit en de achteruitgang van het respiratoire volume en de luchtstroom bij obese patiënten. De volgende factoren zijn hierbij van invloed:

- Veranderingen in de ademhaling door een verhoogde mechanische belasting door vetafzetting in de borstwand, buik en bovenste luchtwegen;
- Een lage inspanningstolerantie;
- Aanleg voor gastro-oesofageale reflux en een chronische systemische ontsteking door ontstekingsmediatoren die vrijkomen uit vetcellen [Ulrik 2016, Cortés-Télles 2015, Brazzale 2015, Mafort 2016, Guerra 2004, Lu 2015].

Inhalatiecorticosteroïden zijn minder effectief bij obese patiënten [GINA 2021, Sutherland 2008]. Astma gerelateerd obesitas kan worden beschouwd als een apart fenotype, waarbij de inflammatie in de luchtwegen afwijkt van de eosinofiele ontsteking die normaliter wordt gezien bij astma [5]. Dit kan de ongevoeligheid voor corticosteroïden bij obese astmapatiënten verklaren. Slechte astmacontrole bij obese astmapatiënten kan aanleiding geven tot het voorschrijven van hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en onderhoudsbehandelingen met orale corticosteroïden. Dit kan weer leiden tot gewichtstoename en verdere verslechtering van de astmacontrole [MDR astma 2014, Ulrik 2016]. Onderhoudsbehandeling met orale corticosteroïden vindt in de tweede lijn plaats en is alleen bij persisterende eosinofiele inflammatie geïndiceerd. Meerdere onderzoeken tonen aan dat gewichtsverlies de astmacontrole, longfunctie en gezondheidstoestand verbetert en tevens het geneesmiddelengebruik vermindert [21][Adeniyi 2012, Moreira 2013, Scott 2013].

#### Obstructief slaapapneusyndroom

Het obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) is een ademhalingsstoornis die zich tijdens de slaap voordoet [Devouassoux 2007, Bonekat 2003, Teodorescu 2010]. Het wordt gekenmerkt door meer dan 5 keer per uur optredende ademstops van tien seconden of langer, gepaard gaande met overmatige slaperigheid en vermoeidheid overdag, verminderde concentratie en een stokkende ademhaling tijdens de slaap [NHG Slaap 2014]. Apneu komt vaker voor bij patiënten met astma dan bij patiënten zonder astma (3%



versus 1% respectievelijk; OR 3,7) [Janson 1996]. Slaperigheid overdag bij astmapatiënten is waarschijnlijk eerder gerelateerd aan OSAS dan aan astma [Teodorescu 2010]. De prevalentie van OSAS neemt met de leeftijd toe met de piekincidentie op ongeveer 55-jarige leeftijd. OSAS komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (verhouding 2:1) [Mafort 2016, Pinto 2016]. De prevalentie van OSAS in Nederland ligt waarschijnlijk tussen 0,45 - 4% [NHG Slaap 2014].

Allergische rinitis, neuspoliepen en met name obesitas kunnen de klachten van OSAS verergeren [ten Brinke 2005, Teodorescu 2010, Yigla 2003, Duarte 2015, Mafort 2016].

Behandeling van OSAS is belangrijk voor het verbeteren en behoud van (goede) astmacontrole. Bij een meerderheid van de patiënten start men met algemene maatregelen: gewichtsvermindering, afzien van alcoholconsumptie in de avond, het vermijden van het gebruik van sedativa en stoppen met roken [Remmelink 2010]. Hulpmiddelen voor het veranderen van de slaaphouding worden niet aanbevolen evenals een medicamenteuze behandeling van OSAS [NVALT 2009]. De effectiviteit van hulpmiddelen voor het veranderen van de slaaphouding is op lange termijn twijfelachtig [Sampol 1998, Jokic 1999]. Een medicamenteuze behandeling van OSAS is niet effectief [Smith 2006]. Voor het verbeteren van de luchtpassage bij OSAS-patiënten bestaan er diverse behandel mogelijkheden, zoals een operatieve ingreep (bariatrische chirurgie of operatie in keel-, neus- en oorgebied) of een behandeling met 'Continuous positive airway pressure' (CPAP) [Remmelink 2010]. Bij CPAP wordt door middel van een neusmasker lucht in de bovenste luchtwegen geblazen. Zo ontstaat positieve druk die voorkomt dat de bovenste luchtwegen in elkaar klappen [Remmelink 2010]. De CPAP-behandeling wordt vooral bij een ernstige vorm van OSAS toegepast. De effectiviteit van CPAP-behandeling bij patiënten met ernstige OSAS is door veel studies aangetoond [NVALT 2009]. CPAP-therapie verbetert bij astmapatiënten met OSAS de astmacontrole, vermindert astmasymptomen, vermindert het gebruik van luchtwegverwijders en verbetert de PEF-uitslagen [Chan 1988, Bunch 2008, Lafond 2007, Guilleminault 1988, Ciftci 2005, Campana 2013].

### **Gastro-oesofageale refluxziekte**

Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) komt vaak voor bij patiënten met astma en lijkt tevens een mogelijke prikkel te zijn voor astma [GINA 2021, Boulet 2009, Harding 2003]. Refluxziekte wordt vooral bij patiënten met ernstige astma geassocieerd met frequentere longaanvallen (adj. OR 4,9; 95%-BI: 1,4 – 17,8) [ten Brinke 2005]. De geschatte prevalentie van refluxziekte bij patiënten met astma varieert tussen 32% en 90% [Kiljander 2004, Havemann 2007, Chan 2011]. Wat precies het verband is tussen GERD en astma is niet bekend. Hier bestaan diverse theorieën over. Mogelijk worden de refluxklachten veroorzaakt door de drukveranderingen die in de borst- en buikholte tijdens astma-aanvallen optreden. Andersom kan door reflux de keel, slokdarm en luchtwegen beschadigd worden, wat tot luchtwegklachten kan leiden en daarnaast een bronchoconstrictie uit kan lokken [Lu 2012; Mastronarde 2012]. Astmamedicatie zoals bèta-2-sympaticomimetica en theofylline kunnen de onderste slokdarmsfincter relaxeren en zo refluxklachten verergeren en astmaklachten uitlokken bij astmapatiënten met GERD. Hetzelfde geldt voor andere medicatie die de onderste slokdarmsfincter mogelijk negatief beïnvloeden, zoals calciumantagonisten, prostaglandines, anticholinergica, benzodiazepines, alfa-sympathicolitica en vasodilatoria [GINA 2021, KNMP 2021, Alexandre 2012].

GERD kan zowel symptomatisch als asymptomatisch verlopen. Symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte zijn voornamelijk brandend maagzuur en pijn op de borst. Bij ongeveer de helft van de astmapatiënten met reflux zijn deze typische symptomen niet aanwezig. Wel hebben patiënten met asymptomatische reflux (silent GERD) klachten als benauwdheidsklachten, aanhoudende hoest, heesheid en chronische keelpijn [Mastronarde 2009; Mastronarde 2012].

Behandeling van symptomatische GERD met protonpompremmers of H2-antagonisten geeft een kleine, maar significante verbetering van de longfunctie. Een systematische review met meta-analyse laat de effectiviteit van protonpompremmers (PPI's) zien op de astmaklachten bij de behandeling van astma bij volwassen patiënten [Chan 2011].

Het onderzoek vergelijkt patiënten met astma en symptomatische reflux die ten minste 4 weken een behandeling met een PPI ondergingen met patiënten die een placebo kregen. In totaal zijn 11 studies geïncludeerd met een onderzoekspopulatie van 2524 patiënten.

De studie toont een klein maar significant voordeel voor de PPI-groep in de ochtend piekstroom (PEF) van 8,68 l/min (95%-BI: 2,35-15,02). De studie toonde geen significant voordeel voor andere astma-uitkomsten zoals longfunctiematen, astmasymptomen en kwaliteit van leven (0,197 95%-BI: -0,078 – 0,472) [Chan 2011]. De voordelen van de PPI bij astmapatiënten lijken voornamelijk te gelden voor astmapatiënten met symptomatische GERD en nachtelijke respiratoire symptomen [GINA 2021, Kiljander 2006].

Behandeling van asymptomatische GERD geeft daarentegen geen verbetering van de astmacontrole. Zo toonden Mastronarde et al.

in een RCT geen vermindering van de astmasymptomen en longaanvallen aan bij gebruik van PPI bij patiënten met asymptomatisch GERD en slechte astmacontrole PPI (2,3 vs. 2,5 gebeurtenissen per persoonsjaar in de placebo respectievelijk esomeprozolgroep,  $p = 0.66$ ; IRR = 1.1; 95%-BI: 0.8 – 1.5) [Mastronade 2009].

Logopedie kan overwogen worden ter vermindering van klachten van chronische hoest en reflux, alsook ter verbetering van het stemgebruik, ademverdeling, ademhaling en stemgeving bij benauwdheidsklachten [NVLF]

### Angststoornissen en depressie

Psychische stoornissen (angststoornissen en depressie) komen vaker voor bij patiënten met astma dan bij patiënten zonder astma (OR 2,65 95%-BI: 1,35 – 5,18) [Goodwin 2003]. Deze comorbiditeit wordt ook geassocieerd met een slechtere astmacontrole, verminderde therapietrouw en astmagerelateerde kwaliteit van leven [Lavoie 2005, ten Brinke 2001a, Brown 2000, Mancuso 2008, Goldney 2003, Lavoie 2010, Amelink 2014, Han 2016]. Angststoornissen en depressie zijn ook in verband gebracht met een verhoogd aantal longaanvallen en hierdoor het bezoek aan de spoedeisende hulp [Ahmedani 2013].

Het effect van psychologische interventies op de astmacontrole is nog niet aangetoond. De beschikbare Cochrane- en RCT-studies concluderen dat er nader onderzoek gewenst is naar het effect van psychologische interventies, zowel bij volwassenen als kinderen, om te kunnen onderbouwen dat interventies op dit gebied de astmacontrole verbeteren [Yorke 2006; Parry 2012; Yorke 2005].

### Chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen

De meeste patiënten met astma hebben rinitis die allergisch of niet-allergisch van aard kan zijn. Behandeling van de allergische rinitis bij astmapatiënten lijkt zinvol (zie noot [14]).

Niet-allergische rinitis wordt onderverdeeld in chronische rhinosinusitis (CRS) met of zonder neuspoliepen [Tan 2013]. CRS is gedefinieerd als een neusbijholteontsteking die langer dan 12 weken aanhoudt [Fokkens 2012]. CRS is een frequent voorkomende aandoening bij astma en is een risicofactor voor astma longaanvallen (adj. OR 5.5; 95%-BI: 1.4 – 22.3) [ten Brinke 2005]. Prevalentie van CRS zonder neuspoliepen onder astmapatiënten varieert tussen 1-10% en de prevalentie van CRS met neuspoliepen is 4% [GINA 2021]. CRS is geassocieerd met ernstige astma, vooral bij patiënten met neuspoliepen [Hamilos 2011, ARIA 2010]. Voor chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen is nader onderzoek gewenst om te kunnen onderbouwen dat interventies de astmacontrole verbeteren [Orlandi 2016, Poetker 2013, Kirtsreesakul 2011, Vaidyanathan 2011, Lal 2011, Taramarcaz 2003].

### Conclusies:

- Veel voorkomende aandoeningen als comorbiditeit bij astma zijn obesitas, OSAS, allergische rinitis, gastro-oesofageale refluxziekte, chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen, angststoornissen en depressie.
- Behandeling van de comorbiditeit kan de astmacontrole verbeteren.
- ICS zijn minder effectief bij astmapatiënten met obesitas.
- Het voorschrijven van hoog gedoseerde ICS en onderhoudsbehandelingen met OCS kan leiden tot gewichtstoename en verdere verslechtering van de astmacontrole.
- Gastro-oesofageale refluxziekte komt vaker voor (32% - 90%) bij patiënten met astma.
- Medicatie die de tonus van de onderste slokdarmsfincter relaxeren, kunnen refluxklachten verergeren en astmaklachten uitlokken bij astmapatiënten met GERD.

## 4. ALLERGISCHE RINITIS EN ASTMA

Er bestaat een relatie tussen astma en allergische rinitis. Een deel (15-40%) van de patiënten met allergische rinitis heeft astma en (80-90%) van de patiënten met astma heeft een allergische rinitis.

Bij beide aandoeningen spelen dezelfde pathofysiologische mechanismen een rol. Prikkeling van de bovenste luchtwegen kan leiden tot een reactie in de onderste luchtwegen, wat kan resulteren in een episode van astma. On(der)behandelde allergische rinitis speelt een rol in het onder controle krijgen van astmatische klachten. Er zijn aanwijzingen dat astmaklachten kunnen verminderen door het (optimaal) behandelen van de allergische rinitis. Echter, onderzoeken laten verschillende resultaten zien en er is meer onderzoek nodig om te kunnen vaststellen of een behandeling van allergische rinitis daadwerkelijk de astmaklachten vermindert [ARIA 2010, Bousquet 2001, Corren 2004, Taramarcaz 2003, Greisner 1998, Guerra 2002, Leynaert 2000, LAN 2012, NHG AR 2018, NHG

astma 2020]. Desondanks lijkt een optimale behandeling van allergische rinitis zinvol [NHG astma 2020].

### Behandeling allergische rinitis

Om de symptomen van allergische rinitis onder controle te krijgen hebben de meeste patiënten medicatie nodig, in aanvulling op het zoveel mogelijk vermijden van blootstelling aan allergenen. De CARAT is een gevalideerde vragenlijst die wordt gebruikt voor het bepalen van de mate van controle van symptomen van zowel astma als allergische rinitis (zie noot [14]).

Bij volwassenen en kinderen met persisterende of matig ernstige rinitis is behandeling met een intranasaal corticosteroïd de meest effectieve therapie, vooral bij klachten met een verstopte neus (zie noot [9]). Bij intermitterende klachten van allergische rinitis zijn intranasale of orale antihistaminica effectieve en snel werkzame middelen (zie ook noot antihistaminica). Bij onvoldoende effect kunnen de genoemde geneesmiddelgroepen gecombineerd worden (intranasaal corticosteroïd + antihistaminicum) of bij bijwerkingen vervangen worden door een middel uit de andere groep [ARIA 2010, Berger 2015, Carr 2012, LaForce 2010, NHG AR 2018]. Montelukast wordt niet aanbevolen voor de behandeling van allergische rinitis [NHG astma 2020].

De indicatie voor cromoglicinezuur bij allergische rinitis is zeer beperkt vanwege mindere effectiviteit ten opzichte van intranasale corticosteroïden en antihistaminica, de hoge toedieningsfrequentie (4-6 dd) en het feit dat het klinische effect pas na enkele weken te verwachten is [ARIA 2010, NHG AR 2018]. Patiënten met persistente allergische rinitis én klachten van een loopneus ('rinorroe') kunnen baat hebben bij intranasale toediening van ipratropiumbromide. Bij andere symptomen van allergische rinitis heeft het gebruik van ipratropiumbromide geen toegevoegde waarde [ARIA 2010].

### Conclusies:

- Astma en allergische rinitis komen vaak samen voor.
- Bij astmapatiënten die klachten hebben van allergische rinitis lijkt het zinvol zowel de rinitis als de astma te behandelen.

## 5. FENOTYPERINGEN BIJ ASTMA

Voor astma bestaan verschillende fenotypes. Deze fenotypes zijn herkenbare verschijningsvormen van astma met verschillen in klinische symptomen, pathofysiologie of leeftijdsgroepen [GINA 2021]. De astmafenotypes kunnen op verschillende manieren ingedeeld worden, bijvoorbeeld op grond van:

- klinische symptomen zoals ernst van de astma, leeftijd bij het begin van astma;
- uitlokkende factoren (bijvoorbeeld allergenen, acetylsalicylzuur);
- het type inflammatie in de luchtwegen [Carr 2018]: type 2 (T2) inflammatie met aanwezigheid van eosinofiele cellen of type 2 inflammatie zonder aanwezigheid van eosinofiele granulocyten in het bloed en/of geïnduceerd sputum (bijvoorbeeld neutrofiële inflammatie).

Vaak is er sprake van een combinatie van fenotype karakteristieken (zoals late onset eosinofiel niet allergisch astma, zie hieronder). De meestvoorkomende zijn:

- Allergisch astma: dit is het meest herkenbare astma fenotype dat vaak in de kindertijd begint. Het is geassocieerd met een familiale voorgeschiedenis van allergische aandoeningen (eczeem, allergische rinitis, voedsel- of geneesmiddelenallergie). Allergisch astma en allergische rinitis hebben een vergelijkbare pathofysiologie en dienen gelijktijdig te worden behandeld (zie noot [4]). Bij allergisch astma is er doorgaans sprake van een eosinofiele ontsteking (type 2 hoog inflammatie) in tegenstelling tot een niet-allergisch astma waar de eosinofiele ontsteking minder op de voorgrond staat en de ontsteking wordt veroorzaakt door een combinatie van neutrofielen, eosinofielen en andere ontstekingsmediatoren.
- Late-onset astma: astmaklachten die pas op volwassen leeftijd ontstaan, waarbij allergie geen rol speelt. Late-onset astma kan onderverdeeld worden in een subtype met een eosinofiele component en een subtype zonder eosinofiele component [Hirano 2018].
  - Eosinofiel (type 2 hoog inflammatie): dit kan optreden na een doorgemaakte luchtweginfectie. Een luchtweg eosinofilie is aanwezig. Dit gaat vaak gepaard met chronische rhinosinusitis, al of niet met neuspoliepen en overgevoeligheid voor salicylaten (NSAIDs of aspirine geïnduceerd astma: N-ERD, AERD). Eosinofilie in het sputum is altijd aantoonbaar.
  - Niet-eosinofiel (type 2 laag inflammatie): een duidelijke trigger kan niet worden herkend en er is geen sprake van luchtweg eosinofilie.
- Arbeidsgerelateerd astma: ongeveer 5-20% van de gevallen van late-onset astma is arbeidsgerelateerd [GINA 2021].

Arbeidsgerelateerd astma wordt onderscheiden in door werk ontstaan astma of door werk verergering van het bestaande (allergische) astma. De prikkel die leidt tot arbeidsgerelateerd astma kan IgE gemedieerd zijn of een toxisch stof zijn met een non-IgE gemedieerde reactie. Voor verdere achtergrondinformatie: <https://nvab-online.nl/richtlijnen/richtlijnen-NVAB/astma-en-COPD>.

- Astma met irreversibele luchtstroombeperking/astma met COPD-component: ACO (zie noot [10]).
- Astma met overgewicht: door obesitas kunnen luchtwegklachten ontstaan. Dit kan bij allergisch astma, maar ook bij niet-allergisch astma. Dan is er meestal geen eosinofiele inflammatie aan te tonen [GINA 2021, NHG ASTMA 2020] (zie noot [3]).

### Fenotypes en werkzaamheid ICS

Neutrofiële ontstekingen reageren minder goed op ICS dan eosinofiele ontstekingen [Nakagome 2012, Thomson 2016]. Dit verklaart waarom allergisch astma en late onset eosinofiel astma doorgaans beter reageren op ICS dan andere, non-eosinofiele verschijningsvormen (zoals niet-allergisch astma en late-onset astma zonder eosinofiele component) van astma.

Er is steeds meer bewijs dat fenotypering relevant is voor de behandeling van astma, met name bij ernstig astma [GINA 2021]. De behandeling van ernstig astma wordt steeds meer afgestemd op het fenotype, met name bij de add on therapie zoals anti-IgE, anti-IL5/IL5R of anti-IL4R. Voor ICS wordt steeds meer de nadruk gelegd om dit met name in te zetten bij een allergisch astma en bij eosinofiele luchtweginflammatie.

### Conclusies:

- Astma is onder te verdelen in verschillende astmafenotypes.
- Geïndividualiseerde farmacotherapie wordt steeds belangrijker, waarbij fenotypering op basis van inflammatiepatroon de eerste stap is. Het inflammatiepatroon wordt onderscheiden in T2 hoog inflammatie (eosinofiele inflammatie) en T2 laag (geen eosinofiele inflammatie aantoonbaar).
- Het fenotype allergisch astma en late onset eosinofiel astma gaan gepaard met een eosinofiel ontsteking (type 2 hoog inflammatie) van de luchtwegen. Eosinofiele ontstekingen reageren beter op inhalatiecorticosteroïden dan neutrofiële ontstekingen.

## 6. PATIËNTENPERSPECTIEF

### NIVEL-rapporten astma en COPD

In 2017 heeft het NIVEL het rapport 'Leven met een longziekte in Nederland' uitgebracht over patiënten met astma, COPD en andere meer zeldzame longziekten, waarin vanuit het perspectief van de patiënt aandacht besteed wordt aan de zorg- en leefsituatie en zelfmanagement [Baan 2012, Heijmans 2013] (zie ook noot zelfmanagement en individueel zorgplan).

Uit de rapporten blijkt dat bij patiënten met astma de ervaren kwaliteit van leven en het welzijn sterk samenhangt met de mate waarin de astmaklachten onder controle zijn. Vooral patiënten met astma met een (zeer) slechte symptoomcontrole ervaren hun kwaliteit van leven en welzijn als slechter dan de algemene bevolking. Hoewel de ernst van de klachten bepalend is voor de kwaliteit van leven, spelen de individuele ziekteperceptie en het vertrouwen ook een grote rol. Dit draagt bij tot diversiteit in de mate van ziektebeleving onder patiënten met eenzelfde ziekte-ernst.

### Therapietrouw en perceptie patiënt

Patiënten met astma in de leeftijdscategorie 15-44 jaar zijn relatief minder therapietrouw dan patiënten in de leeftijdscategorie tussen 45-64 jaar en 65 jaar en ouder. Circa 10 tot 30% van de patiënten met astma wijkt af van hun medicatievoorschriften. Vooral onderhoudsmedicatie wordt niet altijd zoals voorgeschreven gebruikt. Van de patiënten met astma die aangeven altijd, vaak of soms op een bepaalde manier af te wijken van medicatievoorschriften geeft 37% aan hun medicatie alleen te gebruiken als zij dat nodig vinden. 30% zegt hun medicatie alleen te gebruiken bij benauwdheid of kortademigheid, 27% probeert het innemen van medicatie te vermijden en 31% wijzigt zelf de dosering van hun medicijnen. Circa 40% van de patiënten met astma is minder overtuigd van de noodzaak van de medicijnen. Circa 25% van de patiënten met astma geeft aan bang te zijn dat ze afhankelijk zullen worden van hun medicijnen. Patiënten met astma met een slechte symptoomcontrole ervaren een grotere noodzaak voor het nemen van hun medicijnen dan patiënten met goede symptoomcontrole, maar maken zich ook meer zorgen over hun medicijngebruik (38% vs. 13%). Meer dan de helft van de patiënten met een longziekte heeft behoefte aan (extra) ondersteuning bij medicijngebruik.

### Kwaliteit van zorg

Patiënten met astma zijn over het algemeen tevreden over de kwaliteit van zorg. In 2016 waardeerden astmapatiënten de door de apotheker verleende zorg met een 7,3.

De helft van de patiënten met astma voelt zich meestal of altijd actief betrokken. 70% van de patiënten met astma neemt beslissingen in de behandeling zelf of samen met een zorgverlener. Ze voelen zich actief betrokken wanneer ze vragen kunnen stellen tijdens consulten, uitslagen van onderzoek met zorgverleners kunnen bespreken, thuis aan hun gezondheid kunnen werken door hun klachten en symptomen in de gaten te houden, en met hun leefstijl bezig te zijn. Patiënten met goede symptoomcontrole en een hoger opleidingsniveau gaan beter om met de behandeling en gevolgen van hun aandoening.

### **Individueel zorgplan en zelfmanagement**

98% van de patiënten met astma voelt zich vooral zelf verantwoordelijk voor de dagelijkse omgang met de ziekte, 11% geeft aan daarnaast hun naasten verantwoordelijk te achten. Patiënten met astma geven aan dat zij beter slagen in het vervullen van een actieve rol in de behandeling en het monitoren van de klachten, dan in het omgaan met de gevolgen van hun aandoening in het dagelijkse leven en het volgen van een gezonde leefstijl.

Slechts 8% van de patiënten met astma heeft in 2016 een individueel zorgplan ter ondersteuning van het zelfmanagement. Hiervan zegt 2% het individueel zorgplan nooit te gebruiken en 38% soms. Redenen hiervoor zijn omdat men regelmatige controles heeft waar ze hun vragen persoonlijk kunnen stellen, ze het niet nodig vinden, of omdat ze niet weten wat ze met het zorgplan moeten doen (zie noot [18]). Een derde van de patiënten met astma ontvangt hulp van naasten bij de dagelijkse omgang met hun ziekte. 29% van de patiënten met astma geeft aan door die hulp beter te kunnen omgaan met hun longziekte. Hulp vanuit het sociaal netwerk als bron van hulp bij zelfmanagement is echter niet voor iedereen beschikbaar. Een kwart van de patiënten met astma weet niet bij wie ze terecht kunnen als ze hulp nodig hebben.

### **Leefstijl**

In 2016 rookte 6% van de patiënten met astma. Hiervan geeft circa de helft aan daadwerkelijk hulp aangeboden te hebben gekregen om te stoppen met roken. Van deze helft vond 36% dat de adviezen niet aansloten bij hun persoonlijke situatie en mogelijkheden. 80% van de patiënten met astma die rookt heeft geen ambities om te stoppen. De meeste patiënten met astma verrichten elke week wel fysieke activiteiten. 19% van de patiënten met astma kreeg beweegadvies. De adviezen lijken vooral te worden gegeven aan patiënten die zelf al gemotiveerd zijn om te bewegen. De meeste patiënten met astma zijn zich bewust van de invloed van de luchtkwaliteit op hun astmaklachten.

### **Perceptie van astmacontrole door patiënt**

Voor de effectiviteit van zorg is het belangrijk dat zorgverleners rekening houden met de individuele verwachtingen, behoeften, zorgen en eventuele knelpunten in het gebruik van de patiënt [Mes 2018] (zie ook noot effectiviteit farmaceutische zorg).

Patiënten ervaren hun ziektelast verschillend en elke patiënt heeft een eigen perspectief op de mate van astmacontrole. In een online vragenlijstonderzoek onder 8000 astmapatiënten uit 11 Europese landen rapporteerde meer dan 80% van de ondervraagden dat hun astma goed onder controle was. Bij 45% van deze patiënten bleek echter dat de astma onvoldoende onder controle was. Van de patiënten die een stootkuur met OCS nodig hadden voor de behandeling van een longaanval nam 75% hun astmaklachten niet serieus [Price 2014].

Uit Australisch onderzoek waarin 248 astmapatiënten werden ondervraagd in apotheken bleek ook dat er wat betreft astmacontrole een discrepantie was tussen de perceptie van de patiënt en de astmacontrole, gemeten met de Asthma Control Test (ACT).

Bijna de helft van de ondervraagden had gedeeltelijke of onvolledige controle en bijna driekwart rapporteerde een goede of volledige controle. De onderzoekers stellen dat de patiënten die hun astma onterecht als voldoende onder controle beschouwen, minder snel een arts zullen raadplegen. Apothekers kunnen een signalerende rol spelen als het gaat om het identificeren van astmapatiënten met gedeeltelijke of onvoldoende controle van de symptomen. De onderzoekers zien ook een rol weggelegd voor de apothekers in het voorschrijven van herhaalmedicatie en het monitoren van de therapietrouw bij astma [Watkins 2016]. In apotheken zou op basis van samenwerkingsafspraken de ACQ of de ACT afgenomen kunnen worden om de astmacontrole te meten (zie noot [14]).

### **Perceptie van astmacontrole door ouders van kinderen met astma**

Het observationeel PACMAN-cohortonderzoek (Pharmacogenetics of Asthma medication in Children: Medication with ANti-inflammatory effects) heeft bij een grote groep astmamedicatiegebruikers (996 kinderen) in de leeftijd van 4-12 jaar gekeken naar de overeenstemming tussen de door ouders en door de huisarts gerapporteerde astmadiagnose en de factoren die daarop van invloed zijn. Daarnaast heeft deze studie onderzocht of kinderen die astmaonderhoudsmedicatie gebruiken meer therapietrouw zijn als huisartsen én ouders een astmadiagnose rapporteerden.

De apothekers hebben in Nederlandse openbare apotheken kinderen geselecteerd die regelmatig astmamedicatie gebruiken ( $\geq 3$  voorschriften in de voorafgaande 2 jaar, waarvan  $\geq 1$  in de afgelopen 6 maanden). Er werd door ouders en kinderen een vragenlijst over astmadiagnose, klachten, medicatiegebruik en therapietrouw in de apotheek ingevuld. De huisartsen zijn schriftelijk benaderd met de vraag of het kind astma had. Bij 63,5% van de kinderen rapporteerden zowel de huisarts als de ouders een astmadiagnose. Er was meer overeenstemming tussen de ouders en de huisarts in de aan- of afwezigheid van een astmadiagnose als het kind ouder was (OR 1,14;  $p = 0,008$ ), de astmaklachten minder onder controle waren (OR 1,82;  $p = 0,02$ ) en het kind inhalatiecorticosteroiden (OR 2,93;  $p = 0,001$ ) of kortwerkende bèta-2-agonisten (OR 2,04;  $p = 0,03$ ) gebruikte. Er was geen relatie gevonden tussen afkomst en opleidingsniveau van de ouders en de mate van overeenstemming. Therapietrouw aan onderhoudsmedicatie was het hoogst (63,1%) bij de groep kinderen van wie zowel de ouders als de huisartsen hadden aangegeven dat het kind een astmadiagnose had [Pieters 2014]. Volgens Pieters et al. is de andere groep kinderen waarbij geen overeenstemming is (de huisarts geeft aan dat er een diagnose astma is maar de ouders niet) een interessantere groep voor verder onderzoek, omdat deze een aangrijpingspunt vormt voor de verbetering van de astmabehandeling in de huisartsenpraktijk en apotheek. De huisarts heeft namelijk wel een behandelplan en medicatie voorgeschreven of het kind doorverwezen naar een kinder- of longarts, maar de ouders hebben niet begrepen dat er sprake is van een astmadiagnose of zijn het niet eens met de diagnose. In deze groep valt dus ook winst te behalen ten aanzien van het optimaliseren van therapietrouw [Pieters 2014].

### Perceptie van astmacontrole door kinderen (tot 12 jaar) met astma

In het PIAMA (Preventie en Incidentie van Astma en Mijt Allergie) onderzoek is een geboortecohort ( $n = 3963$ , geboren 1996-1997) gevolgd vanaf de geboorte tot en met de leeftijd van 8 jaar en vervolgens vanaf de leeftijd van 11 jaar. Jaarlijks zijn gegevens verzameld over gezondheid, gezinskenmerken, leefstijl en aspecten van het dagelijkse leven. Kinderen met astma beoordelen hun gezondheid als matig, zijn vaker ziek en bezoeken vaker de huisarts dan kinderen zonder astmasymptomen. Wel zijn kinderen met astmasymptomen psychisch even gezond en even tevreden over hun vriendschappen, uiterlijk, prestaties op school en bij gym en vrijetijdsbesteding [PIAMA 2011].

### Kwaliteitscriteria astmazorg Longfonds

In 2011 heeft het Longfonds samen met astmapatiënten en vanuit hun perspectief de 10 kwaliteitscriteria voor astmazorg voor volwassenen ontwikkeld betreffende:

1. de diagnose (alert zijn op niet-klassieke klachten);
2. de behandeling (de ervaren klachten ook meenemen);
3. het samen opstellen van een individueel integraal zorgplan;
4. het betrekken van het thuisfront;
5. het structureel toetsen van kwaliteit van leven tijdens de behandeling;
6. de mogelijkheid van coachende begeleiding (met aandacht voor het dynamische aspect van astma);
7. voldoende kennis van zorgverleners;
8. goede houding van zorgverleners;
9. structureel informatie afgestemd op de mogelijkheden en behoefte van de patiënt;
10. de mogelijkheid van lotgenotencontact en begeleiding naar passend bewegen

In 2013 zijn de kwaliteitscriteria voor goede zorg voor kinderen met astma ontwikkeld.

Deze 10 kwaliteitscriteria zijn:

1. het goed informeren over de onduidelijkheid bij diagnose van astma bij jonge kinderen;
2. het leren herkennen en benoemen van tekenen van benauwdheid;
3. in kaart brengen van de perceptie van ouders over medicijnen;
4. de ontwikkeling van het kind centraal stellen in de behandeling;
5. meenemen van de impact van astma op het hele gezin;
6. geven van leeftijdsadequate coaching en begeleiding aan het kind;

7. opstellen van een stappenplan;
8. betrekken van de brede omgeving van het kind bij de behandeling;
9. aandacht voor bewegen;
10. lotgenotencontact.

Naast de kwaliteitscriteria voor astmazorg heeft het Longfonds ook 10 algemene uitgangspunten voor goede zorg aan longpatiënten ontwikkeld:

1. goede samenwerking tussen zorgverleners;
2. up-to-date dossier altijd beschikbaar voor patiënt en betrokken zorgverleners;
3. snelle en juiste diagnose onder andere door meer kennis en deskundigheid;
4. gelijkwaardige relatie tussen zorgverlener en patiënt;
5. één aanspreekpunt (goede communicatie tussen zorgverleners en patiënt);
6. uitgebreide informatie voor de patiënt in eerste consult én schriftelijk voor thuis;
7. zorg afstemmen op patiënt als geheel (comorbiditeit en polyfarmacie);
8. zorg op maat (iedere longpatiënt is anders);
9. gezamenlijk opstellen behandelplan (medisch en niet-medisch gericht op persoonlijke doelen van de patiënt);
10. goede begeleiding in nazorg (afgestemd op de patiënt).

Tot slot heeft het Longfonds in samenwerking met andere patiëntenverenigingen (Diabetesvereniging Nederland, Reuma Patiëntenbond, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Vereniging Spierziekten Nederland, Zorgbelang Nederland, Patiëntenfederatie Nederland (voorheen Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie, NPCF) een set generieke kwaliteitscriteria vanuit het patiëntenperspectief voor mensen met chronische aandoeningen ontwikkeld. Deze kwaliteitscriteria zijn onderverdeeld per thema: regie over de zorg, effectieve zorg, toegankelijke zorg, continuïteit van zorg, informatie-voorlichting-educatie, emotionele ondersteuning-empathie-respect, patiëntgerichte omgeving en veilige zorg.

#### Conclusies:

- Astmapatiënten waarbij de klachten niet goed onder controle zijn, ervaren hun algemene gezondheid slechter dan de algemene bevolking.
- De patiënt heeft doorgaans een minder ernstige perceptie van de astmaklachten dan wanneer deze gemeten worden met een gestandaardiseerde vragenlijst.
- Therapietrouw aan onderhoudsmedicatie is het hoogst bij kinderen van wie zowel de ouders als de huisartsen aangeven dat het kind een astmadiagnose heeft.
- Bij de monitoring van astmacontrole kan de apotheker een signalerende rol spelen door het gebruik van 'zo nodig' medicatie (SABA of ICS/formoterol-combinatieinhalator), het gebruik van ICS (therapietrouw ICS), de inhalatietechniek en de mate van astmacontrole te monitoren.
- De kwaliteitscriteriasets van het Longfonds bieden vanuit het perspectief van patiënten handvatten voor het verlenen van goede astmazorg.

## 7. LONGAANVAL (VOLWASSENEN)

Een longaanval (exacerbatie, astma-aanval) is een periode met progressieve dyspneu, al dan niet met hoesten of slijm opgeven. De huisarts maakt onderscheid tussen een ernstige en een niet-ernstige longaanval. Bij een ernstige longaanval is één of meer van onderstaande criteria aanwezig [NHG astma 2020, NHG SPOED]:

- (Een toename van de) dyspneu in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen;
- Hoge ademarbeid; dit uit zich in een hoge ademfrequentie of gebruik van hulpademhalingspijpen;
- Hartslag > 100/min;
- Zuurstofsaturatie < 94%.

Als al deze criteria afwezig zijn of bij een vlotte verbetering na salbutamolinalatie heeft de patiënt een minder ernstige longaanval [NHG astma 2020].

#### Behandeling longaanval

Het is van belang dat patiënten weten welke signalen wijzen op een (dreigende) longaanval en dat patiënten weten wanneer ze contact op moeten nemen met de huisartsenpraktijk. Sommige patiënten zijn in staat zelf de medicatie aan te passen bij een dreigende longaanval (zie noot [18]) [NHG Astma 2020].

### **Niet-ernstige longaanval**

Een niet-ernstige longaanval bij volwassenen kan worden behandeld met een verhoging van de 'SABA', zo nodig tot de maximale dosis. Ook kan overwogen worden de dosering van de ICS (of ICS/formoterol combinatie-inhalator) te verhogen tot de maximale dagdosering gedurende 5 tot maximaal 14 dagen. Tevens kan een kuur met prednisolon 40 mg (5-14 dagen) worden overwogen. [KNMP 2021, NHG Astma 2020].

### **Ernstige longaanval**

De behandeling van een ernstige longaanval bestaat uit salbutamol dosisaerosol (volwassenen: 100 mcg per keer in voorzetkamer; 5 keer inademen, procedure zo nodig na 15 minuten herhalen, 4-10 keer). Bij onvoldoende verbetering is dit bij volwassenen te combineren met ipratropium dosisaerosol (volwassenen: 2-4 pufjes van 20 mcg per keer in de voorzetkamer verstuiven, 5 keer inademen). Indien een vernevelaar wordt gebruikt, dan kunnen de salbutamol en ipratropiumbromide gelijktijdig toegediend worden. Bij verbetering wordt aanvullend een predniso(lo)n (1 dd 40 mg) gestart gedurende 5 dagen tot maximaal 14 dagen afhankelijk van controle. Daarnaast kan de dosering van de luchtwegverwijders gedurende 24 uur verhoogd worden en indien nodig de toedieningsvorm aangepast worden. Gelet wordt op de juiste inhalatietechniek. Gebruik van een dosisaerosol met een voorzetkamer in plaats van een poederinhalatie kan tevens overwogen worden [NHG Astma 2020, KNMP 2021].

### **Orale corticosteroiden**

Orale corticosteroiden worden ingezet bij de behandeling van longaanvallen. Een 7-daagse kuur is net zo effectief als een 14-daagse kuur [GINA 2021, NHG astma 2020]. Afbouwen van prednisolon wordt niet geadviseerd na een 7- of 14-daagse stootkuur; het advies is om direct te stoppen. Vroeg starten met systemische steroïden vermindert het aantal ziekenhuisopnames bij een astma longaanval [Rowe 2001]. Andere mogelijke toedieningsvormen zijn intramusculaire of een intraveneuze toediening van corticosteroiden, echter hebben deze toedieningsvormen niet de voorkeur. Hoge dosering ICS is mogelijk ook een alternatief; verder onderzoek naar effectiviteit is echter nog nodig [NHG Astma 2020, KNMP 2021, GINA 2021]. Orale corticosteroiden hebben de volgende contra-indicaties: overgevoeligheid voor corticosteroiden, ulcus ventriculi, ulcus duodeni, acute infectieuze processen (met name virale infecties en systemische schimmelinfecties), parasitaire infecties en tropische worminfecties [KNMP 2021].

Orale corticosteroiden hebben veel verschillende bijwerkingen. Dit betreft onder andere metabole bijwerkingen, musculoskeletale bijwerkingen, endocriene bijwerkingen, gastro-intestinale bijwerkingen, oculaire bijwerkingen, cardiovasculaire bijwerkingen, cutane bijwerkingen, hematologische bijwerkingen, bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel, overgevoeligheidsreacties, hoger risico op (maskeren) infecties vanwege immunosuppressie en infecties, bijwerkingen ten gevolge van de mineralocorticoïde werking [KNMP 2021]. Er is een systematische review naar de omvang en de last van systemische corticosteroiden bij het gebruik van astma uitgevoerd waarin uiteindelijk 139 studies zijn meegenomen. Hieruit blijkt dat langdurig gebruik en kortdurend herhaald gebruik van orale/systemische corticosteroiden zijn geassocieerd met een vergroot risico op acute en chronische bijwerkingen in vergelijking met geen corticosteroid gebruik. Dit risico op acute en chronische bijwerkingen neemt toe met de cumulatieve orale corticosteroid dosis [Bleecker 2020, NVALT 2020].

### **Conclusies:**

- Een longaanval is een periode van toenemende dyspneu, al dan niet met hoesten of slijm opgeven.
- Een longaanval is onder te verdelen in een ernstige en niet-ernstige longaanval.
- Het is belangrijk dat patiënten op de hoogte zijn van de signalen van een dreigende longaanval en hoe te handelen.
- Een 7-daagse kuur met orale corticosteroiden is net zo effectief als een 14-daagse kuur. Afbouwen van de dosering na de kuur wordt niet geadviseerd, er kan direct gestopt worden.
- Het risico op acute en chronische bijwerkingen neemt toe met de cumulatieve orale corticosteroid dosis.



## 8. ANTIHISTAMINICA

Histamine komt bij type I-allergische reacties vrij uit mestcellen. Histamine grijpt onder andere aan op de gladde spieren in de bronchiën en de bloedvaten. Antihistaminica antagoneert de H1-receptoren in onder andere de longen. Dit resulteert in geringe bronchodilatatie en geringe vasoconstrictie. Door vasoconstrictie wordt de vochtuitscheiding in de longen verminderd. De verlichting van de symptomen zal niet volledig zijn, omdat ook leukotriënen en andere mediators een rol spelen in het allergische ontstekingsproces [KNMP 2021].

Clemastine is geregistreerd als adjuvans bij allergisch astma. Het behoort tot de eerste generatie antihistaminica. Vanwege het geringe therapeutische effect en de bij jonge kinderen soms ernstige bijwerkingen, hebben antihistaminica tegenwoordig geen plaats meer in de behandeling van astma [GINA 2021, KNMP 2021, NHG astma Kind 2014, NHG astma 2020]. Tweede-generatie-antihistaminica, waaronder (levo)cetirizine en (des)loratadine zijn niet geregistreerd voor astma, maar wel geregistreerd voor allergische rinitis. Ook ketotifen is geregistreerd voor allergische rinitis. Het behoort net als clemastine tot de eerste generatie antihistaminica, welke meer bijwerkingen geven dan de tweede generatie antihistaminica.

### Contra-indicaties

Clemastine: Overgevoeligheid en acute porfyrie. Gebruik bij kinderen <1 jaar wordt ontraden vanwege de sedatieve bijwerkingen. Tevens is voorzichtigheid geboden bij ouderen en moet toepassing bij verwarde ouderen worden vermeden.

Ketotifen: overgevoeligheid. Bij oraal gebruik tevens epilepsie, aangezien ketotifen de convulsiedrempel kan verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige leverfunctiestoornis, waaronder levercirrose. Vanwege de anticholinerge werking is voorzichtigheid geboden bij ouderen (cognitieve stoornissen, mictieklachten, cardiovasculaire aandoeningen) [KNMP 2021].

Tweede generatie antihistaminica: overgevoeligheid voor antihistaminica. Niet gebruiken bij prematuren en neonaten vanwege een verhoogd risico op toxiciteit. Voorzichtigheid is geboden bij acute infecties en bij gedehydrateerde kinderen [KNMP 2021].

### Effectiviteit antihistaminica

Effectiviteit bij astma

Er bestaat een relatie tussen allergische rinitis en astma (verband tussen bovenste en onderste luchtwegen; 'united airways'). Een optimale behandeling van allergische rinitis lijkt zinvol om het risico op het ontstaan of verergeren van astmatische klachten te verkleinen (zie noot [4]) [KNMP 2021].

### Effectiviteit bij allergische rinitis

Bij de behandeling van allergische rinitis kunnen tweede-generatie-antihistaminica ofwel intranasaal, ofwel oraal gebruikt worden. Bij 70% tot 95% van de patiënten met een allergische rinitis zijn antihistaminica effectief. Vanwege het snel intredende effect kunnen deze middelen ook 'zo nodig' gebruikt worden, wat een voordeel kan zijn ten opzichte van intranasale corticosteroïden (zie noot [9] en noot [4]) [Hore 2005, Wang 2002, NHG AR 2018].

Tussen de diverse antihistaminica zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit bij allergische rinitis, maar er zijn wel individuele verschillen mogelijk. Indien een gunstige reactie op het ene antihistaminicum uitblijft, kan een ander middel geprobeerd worden [Berger 2006, Day 1998, Day 2004, Horak 2005, Hore 2005, Lee 2007a, NHG AR 2018, Stubner 2004].

Indien er meerdere organen bij de rinitis betrokken zijn (bijvoorbeeld oog- of huidklachten), kan het beste een oraal antihistaminicum overwogen worden. Dit geldt ook als de patiënt een sterke voorkeur heeft voor een tablet ten opzichte van een neusspray. Bij klachten van een verstopte neus lijken intranasale corticosteroïden beter te werken dan antihistaminica (zie noot [9]) [Bavel 1994, ARIA 2010, Hore 2005, Kaszuba 2001, Nielsen 2003, Pullerits 2002, Hore 2005, Yanez 2002, NHG AR 2018].

### Veiligheid/bijwerkingen antihistaminica

Antihistaminica van de eerste generatie hebben sterk sederende eigenschappen. Bij ouderen kunnen anticholinerge bijwerkingen optreden (zie alinea Contra-indicaties hierboven). Tevens kan bij zeer jonge kinderen (< 2 jaar) gebruik van deze middelen leiden tot paradoxale agitatie. Antihistaminica van de tweede generatie hebben in de regel weinig ernstige bijwerkingen. Met name bij lokale antihistaminica beperken de bijwerkingen zich vaak tot lokale overgevoeligheid en een bittere smaak en zijn geen systemische bijwerkingen te verwachten. De bijwerkingen van (orale) antihistaminica van de tweede generatie kunnen onder andere zijn: hoofdpijn, huiduitslag, vermoeidheid, slaperigheid, duizeligheid en een droge mond. Hierbij dient opgemerkt te worden dat rinitis als zodanig ook tot slaperigheid kan leiden. Er bestaan interindividuele verschillen in bijwerkingen (en effectiviteit). Om deze reden kan het zinvol zijn om van middel te wisselen bij hinderlijke bijwerkingen [KNMP 2021, NHG AR 2006].

## Conclusies:

- Antihistaminica hebben geen plaats in de behandeling van astma vanwege het geringe therapeutische effect en de bijwerkingen.
- Tweede generatie antihistaminica (oraal, nasaal) zijn geregistreerd voor de behandeling van allergische aandoeningen, zoals allergische rinitis, maar niet voor allergisch astma.
- Bij allergische rinitis in combinatie met allergisch astma kunnen antihistaminica gebruikt worden voor het behandelen van de rinitis, maar niet voor het bestrijden van de symptomen van astma.

## 9. INTRANASALE CORTICOSTEROÏDEN

Corticosteroïden die nasaal worden toegepast zijn beclomethason, budesonide, fluticason(propionaat en -furoaat) en mometason. Alle nasaal gebruikte corticosteroïden worden toegepast bij allergische rinitis. De remming van de allergische reacties berust waarschijnlijk op de anti-inflammatoire werking van de corticosteroïden. De werking van de meeste nasale corticoïdesprays begint enkele uren na toediening, maar het maximale effect wordt na enkele dagen pas bereikt. Indien de (onbehandelde) symptomen langdurig bestaan, kan het zelfs weken duren voordat het maximale effect behaald wordt [KNMP 2021, Couroux 2009, Patel 2007, Patel 2008]. Er bestaat een relatie tussen allergisch astma en allergische rinitis (zie noot [4]), alsook een relatie tussen allergisch astma en niet-allergisch rinitis: chronische rhinosinusitis met/zonder neuspoliepen (zie noot [3]).

### Contra-indicaties

Voorzichtigheid is geboden bij neusseptum ulcus, neustrauma of neuschirurgie vanwege remming van de wondgenezing. Ook is voorzichtigheid geboden bij lokale infecties van de neusmucosa en bij longtuberculose [KNMP 2021].

### Effectiviteit bij allergische rinitis

Uit diverse meta-analyses blijkt dat intranasale corticosteroïden effectiever, veiliger en kosteneffectiever zijn dan orale antihistaminica bij de behandeling van allergische rinitis. Met name bij klachten van een verstopte neus blijken intranasale corticosteroïden beter te werken [Yanez 2002, Nielsen 2003, NHG AR 2006]. Antihistaminica geven sneller verlichting van de klachten dan intranasale corticosteroïden [Wang 2002] [NHH AR 2018]. Intranasale corticosteroïden zijn bij de behandeling van allergische rinitis ook effectiever dan cromoglicinezuur of montelukast (zie noot [25]) [Di Lorenzo 2004, Mygind 1993, Nathan 2003, Ratner 2003, Pullerits 2002, NHG AR 2018]. Tussen de verschillende intranasale corticosteroïden onderling is geen overtuigend verschil in effectiviteit [Berger 2003, Waddell 2003, Mandl 1997, NHG AR 2018].

### Effectiviteit bij chronische rhinosinusitis met/zonder neuspoliepen (CRS)

Bij patiënten met CRS zonder neuspoliepen is het wenselijk te starten met het spoelen van een isotone zoutoplossing [NVKNO 2010]. Zowel corticosteroïddruppels als corticosteroïdneussprays kunnen ingezet worden voor de behandeling van CRS. Corticosteroïdneusdruppels zijn effectiever dan het gebruik van corticosteroïdneussprays bij CRS met/zonder neuspoliepen [NVKNO 2010]. Behandeling van CRS draagt bij aan een betere controle van astma (veelal allergisch astma of late onset astma).

### Effectiviteit bij allergisch astma

Bij patiënten (kinderen en volwassenen) die zowel allergische rinitis als allergisch astma hebben, kunnen intranasale corticosteroïden gebruikt worden voor de behandeling van de rinitis, maar (vooralsnog) niet voor het behandelen van astmasymptomen.

Klachten van inspanningsastma bij kinderen lijken te verbeteren na start van de behandeling van de allergische rinitis [Kersten 2012, Groot 2010]. Meer onderzoek is nodig naar monotherapie met intranasale corticosteroïden bij patiënten met zowel allergisch astma als allergische rinitis (zie noot [4]) [ARIA 2010, NHG astma kinderen 2014, Taramarcz 2003].

### Veiligheid (nasale corticosteroïden)

Lokale bijwerkingen zijn irritatie of brandend gevoel in de neus en/of keel, neusslijmvliesatrofie, neusbloedingen, faryngitis, ontsteking van de bovenste luchtwegen, reukstoornissen en zelden neusseptumperforatie en overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, angio-oedeem, anafylaxie en bronchospasmen. Verder is hoofdpijn een veel gemelde systemische bijwerking [KNMP 2021].

Systemische bijwerkingen komen bij intranasale corticosteroïden nauwelijks voor, maar kunnen optreden bij (vooral langdurig) gebruik van hoge doseringen of bij patiënten die extra gevoelig zijn voor corticosteroïden. Met name in combinatie met het gebruik van inhalatiecorticosteroïden (bij astma) kan een versterkend systemisch effect optreden, bijvoorbeeld groeiremming.

Bij kinderen wordt daarom geadviseerd regelmatig de lengte te controleren en een zo laag mogelijke onderhoudsdosering van de corticosteroïdneusspray te geven [KNMP 2021, Kim 2007, Lee 2014a, Murphy 2006, NHG AR 2018].

#### Conclusies:

- Intranasale corticosteroïden zijn effectieve en veilige middelen bij de behandeling van allergische rinitis.
- Bij kinderen en volwassenen die zowel allergische rinitis als allergisch astma hebben, kunnen intranasale corticosteroïden (monotherapie) ingezet worden voor de behandeling van de rinitis, maar (vooral nog) niet voor het behandelen van astmasymptomen.
- Bij patiënten met CRS zonder neuspoliepen is het wenselijk te starten met het spoelen van een isotone zoutoplossing. Corticosteroïdneusdruppels zijn effectiever dan het gebruik van corticosteroïdneussprays bij CRS met/zonder neuspoliepen.
- Bij kinderen die gelijktijdig intranasale en inhalatiecorticosteroïden gebruiken, dient regelmatig de lengtegroei gecontroleerd te worden.

## 10. ASTMA COPD OVERLAP (ACO)

Bij sommige volwassen patiënten (> 40 jaar) kan zowel astma als COPD voorkomen. Dit wordt 'Astma COPD Overlap' (ACO) genoemd, voorheen ACOS (astma-COPD-overlapsyndroom) [GINA 2021]. ACO wordt gekenmerkt door de aanhoudende luchtstroombeperking die een aantal eigenschappen van zowel astma als COPD heeft [GINA 2021, NHG astma 2020]. De geschatte wereldwijde prevalentie van ACO onder patiënten met luchtwegklachten varieert tussen 12% en 60% en neemt toe met de leeftijd [Watanabe 2017, Bateman 2015, Kauppi 2011, Lee 2007b, Lee 2014b, ten Brinke 2001b, Ding 2016, van Boven 2016].

Patiënten met ACO hebben frequente longaanvallen, een slechte kwaliteit van leven, een snelle daling van de longfunctie en hebben een hoge mortaliteit in vergelijking met patiënten met alleen astma of alleen COPD [Gibson 2009, Kauppi 2011]. Deze groep consumeert eveneens een groter deel van de middelen in de gezondheidszorg dan de patiënten met alleen COPD of astma [GINA 2021, Andersen 2013]. Meer onderzoek is nodig om de onderliggende fenotypen en mechanismen beter te begrijpen [GINA 2021].

#### Oorzaken

Oorzaken van de combinatie van astma en COPD zijn gelegen in:

- gemeenschappelijke risicofactoren roken en bronchiale hyperreactiviteit;
- incomplete longgroei en vermindering van de longfunctie;
- (frequente) infecties;
- Eosinofiele ontsteking: zowel bij astma als COPD mogelijk aanwezig.

#### Behandeling

De internationale richtlijnen voor respectievelijk astma en COPD, de GINA- en GOLD-guidelines, geven aanbevelingen voor het maken van onderscheid tussen astma, COPD en ACO [GINA 2021, GOLD 2021]. Aan de hand van de symptomen en spirometrie worden bepaald of er sprake is van astma, COPD of ACO, en welke behandeling er aan de orde is. Voor patiënten met ACO wordt voor de medicamenteuze behandeling het astmabeleid geadviseerd. Dit betekent over het algemeen een behandeling met ICS eventueel in combinatie met LABA of LAMA.

Meer onderzoek naar het optimale behandelbeleid bij deze groep patiënten is nodig, veelal worden deze patiënten geëxcludeerd in wetenschappelijk onderzoek [NHG astma 2020].

#### Conclusies

- Astma-COPD-Overlap (ACO) wordt gekenmerkt door een aanhoudende luchtstroombeperking met symptomen van zowel astma als COPD.
- Patiënten met ACO ervaren frequente longaanvallen, een slechte kwaliteit van leven, een snelle daling van de longfunctie en hebben een relatief hoge mortaliteit ten opzichte van patiënten met alleen astma of alleen COPD.
- ACO wordt medicamenteus behandeld volgens de astmarichtlijn. Echter, er is meer onderzoek naar een optimale behandelbeleid voor deze groep patiënten nodig.

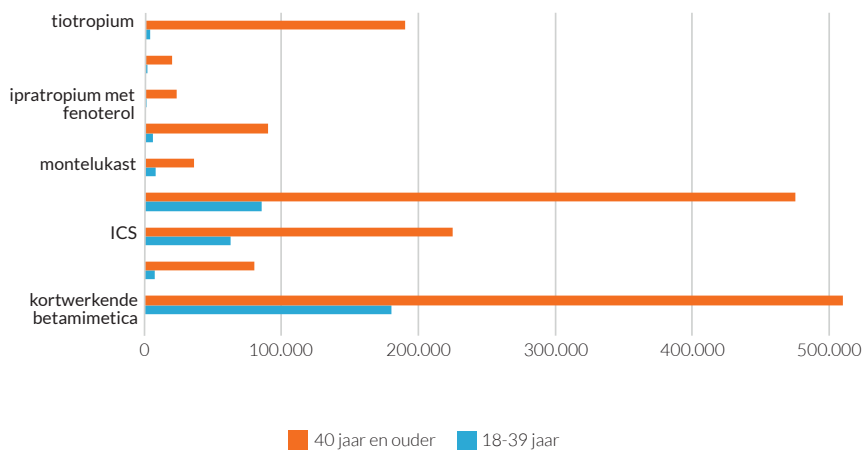
## 11. KENGETALLEN ASTMA

In Nederland hebben in 2019 ruim 586.200 mensen de aandoening astma [volksgezondheidszorg.info 2019]. Verdeeld over de circa 2000 apotheken (SFK) in Nederland komt dit neer op 293 patiënten per apotheek.

### Volwassenen

Onder volwassenen waren er in 2019 690.000 gebruikers van SABA-medicatie, 287.500 gebruikers van ICS-medicatie en 560.000 gebruikers van een combinatie-inhalator met ICS en LABA. Dit zijn niet alleen astmapatiënten, maar betreffen ook gebruikers met andere luchtwegaandoeningen zoals COPD, ACO en virale luchtweginfecties. Vanaf 40 jaar en ouder is er een forse stijging in het aantal gebruikers van de combinatie ICS met LABA (zie afbeelding 5). Dit klopt met het gegeven dat COPD over het algemeen vanaf de leeftijd van 40 jaar ontstaat en dat vanaf 40 jaar er vaker sprake is van een mengvorm van astma en COPD (ACO). LABA is een belangrijke toevoeging aan de onderhoudsmedicatie bij COPD, tezamen met de ICS in geval van ernstige longaanvallen en/of wanneer er sprake is van ACO [noot ACO]. Naar verwachting zal het aantal gebruikers van ICS+LABA in de komende jaren ook stijgen nu het in de herziene richtlijnen een prominenter plekje heeft gekregen in de eerstelijnsbehandeling van astma.

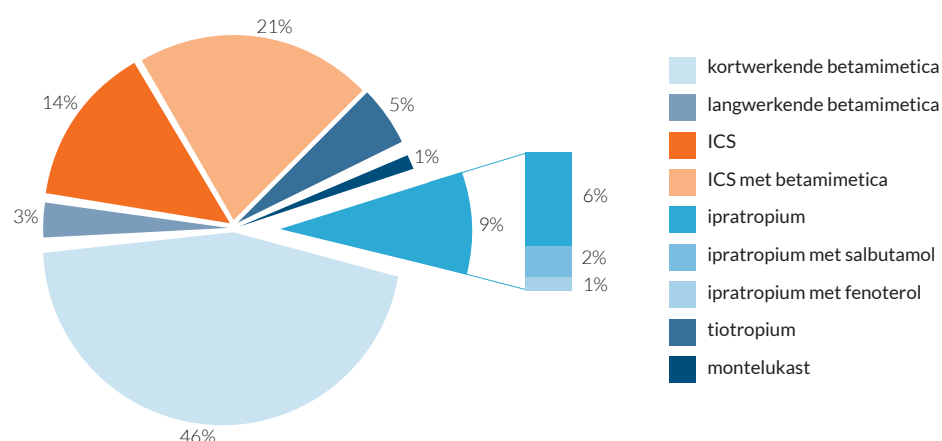
Aantal gebruikers longmedicatie volwassenen 2019



Afbeelding 5: Aantal gebruikers inhalatiemedicatie volwassenen 2019 [SFK search 2019]

Volgens SFK-cijfers hebben apothekers in Nederland in 2019 901.450 eerste terhandstellingen (op basis van het aantal geregistreerde eerste terhandstellingstariefscodes) van inhalatiemedicatie uitgevoerd onder volwassen patiënten (zie afbeelding 6). Uitgaande van 1996 apotheken in 2019 komt dit neer op ongeveer 451 eerste terhandstellingen per apotheek. Van het totaal aan terhandstellingen ging het om 415.000 (46%) terhandstellingen van een SABA, 129.500 (14%) van een ICS en 192.000 (21%) van een combinatiepreparaat van ICS met LABA. Daarnaast waren er 29.600 eerste terhandstellingen van LABA (3%), 45.700 van tiotropiumbromide (5%), 53.200 van ipratropiumbromide (5%), 11.650 eerste terhandstellingen van ipratropiumbromide in combinatie met fenoterol (1%) en 12.800 van ipratropiumbromide in combinatie met salbutamol (2%). Daarnaast waren er 44.000 gebruikers van montelukast en 12.000 eerste terhandstellingen van montelukast (1%).

### Eerste ter handstelling longmedicatie volwassenen

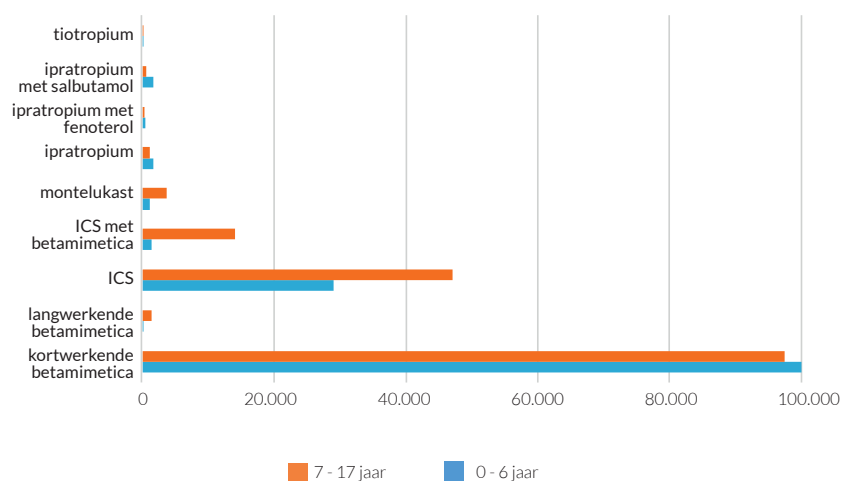


Afbeelding 6: Aantal eerste terhandstellingen inhalatiemedicatie bij volwassenen 2019 [SFk search 2019]

### Kinderen

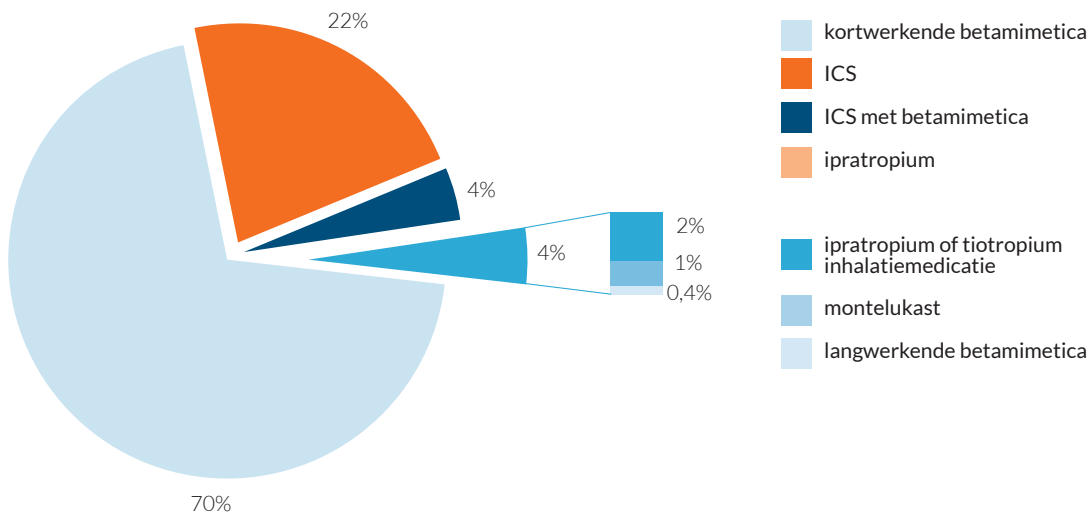
Nederland telde in 2019 197.500 kinderen die SABA gebruikten en 91.300 kinderen die ICS gebruikten, al dan niet in combinatie met een LABA. Uitgaande van 1996 apotheken komt dit neer op 99 en 46 kinderen per apotheek die respectievelijk SABA en ICS (+LABA) gebruiken. Tussen de leeftijdscategorieën 6 jaar en jonger en ouder dan 6 jaar zijn geen grote verschillen in het gebruik van inhalatiemedicatie (zie afbeelding 7). Wel is het aantal gebruikers van LABA in combinatie met ICS groter in de leeftijdscategorie ouder dan 6 jaar. Dit klopt met het gegeven dat LABA niet geregistreerd is voor een leeftijd < 4-6 jaar (afhankelijk van keuze LABA).

### Aantal gebruikers longmedicatie kinderen 2019



Afbeelding 7: Aantal gebruikers inhalatiemedicatie kinderen 2019 [SFk search 2019]

Apothekers in Nederland hebben in 2019 199.265 eerste terhandstellingen van inhalatiemedicatie uitgevoerd aan kinderen: 140.000 (70%) terhandstellingen van een SABA en 43.000 (22%) van een ICS en 8.450 van een combinatie van ICS+LABA (4%). Daarnaast waren er eerste terhandstellingen van andere inhalatiemedicatie: 860 van LABA (0,4%), 115 tiotropiumbromide (0,1%), 2.150 van ipratropiumbromide al dan niet als monotherapie (1%), 490 in combinatie met fenoterol (0,2%) of 1.800 in combinatie met salbutamol (0,9%). Verder is te zien dat een combinatiepreparaat van ICS met LABA de voorkeur heeft boven een LABA los naast de ICS (zie afbeelding 8).



Afbeelding 8: Aantal eerste verhandelingen inhalatiemedicatie bij kinderen 2019 [SFK search 2019]

### Astmacontrole

Ondanks dat er in de afgelopen decennia veel vooruitgang is geboekt in de behandeling van astma en er een breed scala is aan effectieve farmacotherapie voor de astmabehandeling, blijven de cijfers voor suboptimale astmacontrole hoog. In Nederland is dit bij één vijfde van de patiënten het geval [Nivel 2018] en werd in 2017 6% van dit deel één keer of vaker opgenomen in het ziekenhuis. Patiënten met ogenschijnlijk milde astmaklachten of weinig klachten hebben ook het risico om te worden opgenomen met een ernstige longaanval [Reddel 2017]. In de internationale REALISE-study [Price 2014] in 11 landen (waaronder Nederland) bleek bij 45% van de 8.000 geïncludeerde patiënten de astmacontrole onvoldoende. Daarnaast blijven de astma-gerelateerde sterfgevallen een bron van zorg, met 145 astmadoden in 2020 in Nederland [volksgezondheidszorg.info 2021].

### Conclusies:

- In Nederland hadden in 2019 naar schatting 586.200 mensen de aandoening astma.
- Onder de 40 jaar wordt over het algemeen ICS als onderhoudsmedicatie gebruikt naast 'zo nodig' SABA, en vanaf 40 jaar en ouder vooral de combinatie ICS met LABA. De verwachting is dat dit nog meer zal toenemen gezien de wijziging in het astmabeleid in 2019/2020.
- Nederland telde in 2019 ongeveer 197.500 kinderen die SABA gebruikten en 91.300 kinderen die ICS gebruikten.
- Tussen de leeftijdscategorieën 6 jaar en jonger en ouder dan 6 jaar zijn geen grote verschillen in het gebruik van inhalatiemedicatie.

## 12. INDELING ASTMACONTROLE

### Indeling astmacontrole

De GINA hanteert bij de classificatie van astma een indeling in drie niveaus. Afhankelijk van de mate van astmacontrole wordt er onderscheid gemaakt tussen: volledige controle, gedeeltelijke controle en onvoldoende controle, zie tabel A [GINA 2021]. De mate van astmacontrole wordt daarbij gedefinieerd als de mate waarin de symptomen van astma bij een patiënt aanwezig zijn, of zijn verbeterd of verdwenen door behandeling.

Tabel A: De mate van astmacontrole bij volwassenen en kinderen [GINA 2021, LAN 2012]\*

	Goede controle (alle onderstaande items aanwezig, dan wel normale ACQ/ACT en normale spirometrie**)	Gedeeltelijke controle (1 of 2* van onderstaande items aanwezig in willekeurige week, dan wel afwijkende ACQ/ACT of afwijkende spirometrie**)	Slechte controle (3 of meer van onderstaande items aanwezig in willekeurige week, dan wel afwijkende ACQ/ACT of afwijkende spirometrie**)
Symptomen overdag	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Beperking activiteiten	Geen	Ja	Ja

Klachten tijdens slapen	Geen	Ja	Ja
Gebruik 'zo nodig' medicatie	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Spirometrie	Normaal	Afwijkend	Afwijkend

NB: Elke longaanval in de voorafgaande 12 maanden wordt gezien als slechte astmacontrole.

\*NHG-Standaard kiest voor een tweedeling: goede controle en onvoldoende controle, kolom 3 vervalt en er is sprake van onvoldoende controle wanneer 1 of meer van de items aanwezig zijn in willekeurige week.

\*\*ACQ-/ACT-bepaling en spirometrie bij volwassenen en bij kinderen vanaf 4-6 jaar (zie noot [14] en noot [13]).

De in 2020 herziene NHG-Standaard kiest voor een tweedeling, omdat de werkgroep van mening is dat er geen onderscheid is tussen gedeeltelijke en slechte astmacontrole [NHG astma 2020]. De mate van astmacontrole wordt bepaald met behulp van spirometrie en astmavragenlijsten (zoals ACQ, ACT, c-ACT) [noot spirometrisch onderzoek] [noot astmavragenlijsten].

	Goede controle (alle items aanwezig, dan wel normale ACQ/ACT en normale spirometrie)	Onvoldoende controle (1 of meer van onderstaande items aanwezig in willekeurige week, dan wel afwijkende ACQ/ACT of afwijkende spirometrie)*
Symptomen overdag	≤ 2/week	≥ 3/week
Beperking activiteiten	Nee	Ja
Klachten tijdens slapen	Nee	Ja
Gebruik 'zo nodig' medicatie	≤ 2/week **	≥ 3/week
Spirometrie	Normaal	Afwijkend (FEV1/FVC < 5e percentiel, reversibiliteit aanwezig)

Elke exacerbatie in de voorafgaande 12 maanden wordt gezien als slechte astmacontrole.

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

\*\* bij gebruik bij normale inspanning; indien klachten uitsluitend optreden bij intensieve inspanning hanteert de arts een hogere drempelwaarde.

[Tabel afgeleid van NHG-Standaard Astma bij volwassenen en Astma bij kinderen]

### Perceptie van astmacontrole door patiënt

Het is van belang dat zorgverleners rekening houden met de door de patiënt ervaren ziektelast die mogelijk niet correleert aan de gemeten mate van astmacontrole. De patiënt heeft doorgaans een minder ernstige perceptie van de astmaklachten, dan wanneer deze gemeten worden met een gestandaardiseerde vragenlijst (zie noot [8]). Door LAN, Longfonds en VND is een astmatest ontwikkeld voor patiënten om bewustzijn over de astmaklachten te vergroten. Deze test kan een hulpmiddel zijn om de perceptie van astmacontrole te verhogen (longfonds.nl/astmatest; nederland-davos.nl/astmatest).

### Astmacontrole: onderverdeling in symptoomcontrole en risico op longaanvallen

Monitoring van de controle van astmasymptomen is van belang, aangezien een slechte astmacontrole sterk geassocieerd is met frequentere longaanvallen [Meltzer 2011, Schatz 2012]. Astmacontrole wordt in de GINA guidelines daarom verder onderverdeeld in symptoomcontrole en het schatten van het risico op toekomstige longaanvallen. Beide factoren zouden dus moeten worden meegenomen in het bepalen van de astmacontrole. Op basis van een risicoschatting is het ook mogelijk patiënten te identificeren, waarbij de astmasymptomen nu goed onder controle zijn, maar die toch een verhoogd risico hebben op het krijgen van een longaanval. Het risico op een longaanval is verhoogd bij één of meer van onderstaande risicofactoren:

- ongecontroleerde astmasymptomen;
- gebruik van noodmedicatie (2x per dag, of 2 dagen per 2 weken [Patel 2013a]);
- meer dan 1 longaanval in het afgelopen jaar;
- opname op de IC voor een astma-aanval of intubatie;
- geen ICS in gebruik;

- slechte therapietrouw (ICS);
- incorrecte inhalatietechniek (ICS);
- psychologische of sociaal-economische problemen;
- slechte longfunctie (FEV1 < 60%);
- roken;
- comorbiditeit: obesitas, rhinosinusitis, voedselallergie;
- verhoogde hoeveelheid eosinofielen in bloed of sputum;
- zwangerschap;
- beperking van activiteiten.

Apothekers hebben een rol in het identificeren van patiënten die veelvuldig luchtwegverwijders gebruiken en geen ICS in gebruik hebben. Ook een incorrecte inhalatietechniek en slechte therapietrouw staan in verband met het risico op longaanvallen en kunnen door de apotheker worden gesignaleerd en verbeterd.

### Metten van astmacontrole

Astmacontrole kan worden gemeten met astmavragenlijsten, waaronder de gevalideerde Asthma Control Questionnaire (ACQ) en Asthma Control Test (ACT) (zie noot [14]). GINA heeft een kortere vragenlijst ontworpen om een snelle risicoschatting te maken. De GINA-vragenlijst correspondeert met de ACT en ACQ [GINA 2021]. Het NHG heeft de GINA-vragenlijst vertaald naar het Nederlands en aangevuld met de uitkomsten van spirometrisch onderzoek en longaanvallen in het afgelopen jaar, waarbij moet worden opgemerkt dat voor bijstelling van de medicatie, naast de actuele controle (symptomen overdag, beperking activiteiten, nachtelijke symptomen, gebruik noodmedicatie, spirometrie) ook de risicofactoren van een longaanval (zoals therapieontrouw, verkeerde inhalatietechniek, roken) meegenomen moeten worden.

### Conclusies:

- Afhankelijk van de controle van de astmaklachten wordt astma ingedeeld in goede controle en onvoldoende controle.
- Bij de beoordeling van de actuele astmacontrole wordt gebruikgemaakt van vragenlijsten en spirometrie.
- Bij het bepalen van de astmacontrole en aanpassing van de medicamenteuze therapie wordt gekeken naar de actuele astmacontrole en worden de risicofactoren van een longaanval meegenomen.

## 13. SPIROMETRISCH ONDERZOEK

Spirometrie is een medisch onderzoek naar de longfunctie met een spirometer. Spirometrisch onderzoek wordt toegepast bij het stellen van de diagnose astma [noot diagnose] en bij het bepalen van de effectiviteit van de behandeling [NHG Astma 2020]. In Nederland wordt spirometrie meestal gedaan door de huisarts of de praktijkondersteuner in de eerste lijn en de longfunctieanalisten in de tweede en derde lijn. Bij spirometrie worden de volgende parameters gebruikt: de FEV1, de FVC en de FEV1/FVC-ratio en de reversibiliteit. Richtlijnen voor spirometrisch onderzoek in de huisartsenpraktijk staan op de website van CAHAG (<http://cahag.nhg.org>).

### FEV1, FVC en reversibiliteit

Het expiratoir één-seconde-volume (Forced Expiratory Volume 1, FEV1) is het volume dat wordt uitgeademd in de eerste seconde van uitademen. De FVC is het volume dat in een keer kan worden uitgeademd na een diepe inademing. De FEV1/FVC-ratio, ook wel FER (Forced Expiratory Ratio) genoemd, is de FEV1 als percentage van de FVC. Dit is een maat voor bronchusobstructie wanneer deze verhouding lager is dan 0.7 (<0.7). De Tiffeneau-Pinelli-index geeft de FEV1 als percentage van de vitale capaciteit (VC), deze index kan echter niet met elke spirometer worden bepaald [Spirxpert]. De waarden voor de FEV1 en FVC zijn afhankelijk van leeftijd, lengte, herkomst en geslacht [Spirxpert] [Quanjer 2012].

Reversibiliteit is de mate waarin de bronchusvernauwing kan worden opgeheven door gebruik van een bronchusverwijder. Een toename in de FEV1 na gebruik van een bronchusverwijder is ondersteunend voor de diagnose astma. Als bronchusverwijder wordt 4 maal 100 µg salbutamol geïnhaleerd. Vooraf en 20 minuten na toediening verricht de huisarts spirometrisch onderzoek [NHG astma 2020]. Er is sprake van een relevante toename indien de FEV1-stijging minimaal 12% is ten opzichte van de uitgangswaarde, en waarbij het volume minimaal 200 ml toeneemt. Echter, minder dan 12% of afwezigheid van reversibiliteit sluit de diagnose astma niet uit [NHG astma 2020, Pellegrino 2005]. Er wordt dan, zeker bij sterke klinische verdenking, een bronchiale hyperreactiviteitstest aangevraagd in de tweede lijn.



Voor een zo goed mogelijke interpretatie van de spirometrische parameters en voor het stellen van de diagnose astma zijn voor de spirometrische parameters nieuwe referentiewaarden bepaald, de zogenaamde Global Lung Initiative (GLI) 2012-waarden. Daartoe zijn in een grote, wereldwijde studie de longfuncties gemeten van 74.000 gezonde, niet-rokende vrijwilligers in de leeftijd van 3-95 jaar [Quanjer 2012]. Het voordeel van toepassing van de nieuwe afkapwaarden, uitgedrukt in z-scores, is dat bij de nieuwe waarden rekening gehouden wordt met de leeftijd, geslacht, lengte en herkomst. Een z-score van  $-1,64$  of lager (kleiner of gelijk aan het 5e percentiel in een normaalverdeling), wordt als afwijkend beschouwd [NHG astma 2020, CAHAG].

## PEF

De PEF (peak expiratory flow = maximale uitademingssnelheid) is een maat voor bronchusobstructie en kan met zowel een spirometer als met een peakflowmeter worden gemeten. Peakflowmeters zijn goedkoper en kleiner waardoor ze bruikbaar zijn voor het dagelijks meten van de luchtwegobstructie in de thuissituatie. De PEF-waarden verschillen echter per peakflowmeter en de uitkomsten correleren niet met bijvoorbeeld FEV1 waarden. De PEF-uitkomst kan daardoor alleen worden vergeleken met de overige gemeten waarden bij een patiënt. De peakflowmeter kan bovendien een vals-positieve waarde generen bij 'gas trapping'. Vanwege de hoge variabiliteit in de uitslagen wordt de PEF in de eerste en tweede lijn over het algemeen niet meer gebruikt. Spirometrie heeft de voorkeur bij het diagnosticeren en monitoren van astma.

## Conclusies:

- Spirometrie wordt toegepast bij het stellen van de diagnose astma en bij het bepalen van de effectiviteit van de behandeling.
- Bij spirometrie worden de volgende parameters gehanteerd: de FEV1, de FVC, de FEV1/FVC-ratio, de PEF en de mate van reversibiliteit. Een reversibiliteit van  $> 12\%$  of een positieve bronchiale hyperreactiviteitstest is een bevestiging van de diagnose astma.
- Voor het stellen van de diagnose astma worden voor de interpretatie van de spirometrische parameters de GLI2012-afkapwaarden gebruikt, uitgedrukt in z-waarden. Bij de referentiewaarden wordt gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, lengte en herkomst.
- Een peakflowmeter kan bij volwassenen als ondersteuning dienen bij het diagnosticeren en monitoren van astma. Echter, door de hoge variabiliteit in de uitslagen wordt het in de eerste en tweede lijn over het algemeen niet meer gebruikt.

## 14. ASTMA VRAGENLIJSTEN

Verschillende vragenlijsten en screeningsinstrumenten worden gebruikt voor het meten van de astmagerelateerde symptomen en de kwaliteit van leven van astmapatiënten. Door niet enkel af te gaan op de longfunctie, maar ook de klachten van de patiënt goed uit te vragen met behulp van een gevalideerde vragenlijst, krijgt de zorgverlener een beter inzicht in de controle van de astmaklachten. Gevalideerde vragenlijsten worden zowel in de eerste- en tweedelijnszorg, als in klinisch onderzoek naar astma gebruikt. De meestgebruikte vragenlijsten zijn de Asthma Control Questionnaire (ACQ) en de (childhood) Asthma Control Test ((c-)ACT). Het NHG spreekt geen voorkeur uit voor een van beide vragenlijsten.

Uit een systematische review van Jia uit 2013 onder 23.500 patiënten blijkt dat beide vragenlijsten bruikbaar zijn voor het bepalen van de mate van astmacontrole. In de vragenlijsten worden de symptomen overdag, de symptomen 's nachts, de beperking in activiteiten en het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders geïnventariseerd. Bij de ACT wordt daarnaast gevraagd naar de door de patiënt ervaren ziektelast. Het is belangrijk om ook door de ouders van het kind een vragenlijst af te nemen, omdat ouders zich beter kunnen herinneren hoe de astmaklachten waren over een langere periode. Kinderen kunnen zich vaak niet meer herinneren dan de laatste paar dagen [CAHAG, GINA 2021, Jia 2013, NHG astma 2020]. De (Standardised) Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ(S)) is ontwikkeld om de kwaliteit van leven te bepalen van astmapatiënten door de functionele problemen van astmapatiënten te meten op fysiek, emotioneel, werk- en sociaal gebied. De AQLQ(S) wordt met name in wetenschappelijk onderzoek toegepast, maar kan ook in de (dokters)praktijk worden gebruikt.

In 2011 is in Nederland de CARAT (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test) beschikbaar. De CARAT is een gevalideerde vragenlijst die wordt gebruikt voor het bepalen van de mate van controle van symptomen van zowel astma als allergische rhinitis [Fonseca 2010, Leeuw 2015, Nogueira-Silva 2009]. Allergisch astma in combinatie met allergische rhinitis is het meestvoorkomende type astma. De controle van klachten van allergische rhinitis heeft impact op de mate van astmacontrole en beide aandoeningen zouden daarom gelijktijdig behandeld moeten worden [ARIA guidelines 2007, GINA 2021]. De CARAT kan daarbij als hulpmiddel dienen.

## ACQ

De ACQ bestaat uit 6 vragen, of 7 indien ook de FEV1-score wordt meegenomen. De voorkeur gaat uit naar de ACQ7-vragenlijst, maar de ACQ6 is ook in de apotheek toepasbaar vanwege het ontbreken van de FEV1-score. De vragen gaan over de klachten van de laatste week en meten de controle van de astmaklachten. De vragenlijst is gevalideerd voor patiënten vanaf 6 jaar. Voor kinderen van 6-11 jaar is er een aparte vragenlijst die afgenomen moet worden door een getrainde interviewer. De score in de ACQ6 en ACQ7 loopt van 0-6, waarbij een score van < 0,75 = goede controle; tussen 0,75 en 1,50 = gedeeltelijke astmacontrole; > 1,50 = slechte astmacontrole. Een verandering in de score van > 0,5 punten wordt als klinisch relevant beschouwd [Jia 2013, Juniper 1999 A, NHG astma 2020].

## (c-)ACT

De ACT is een gevalideerde vragenlijst en bestaat uit 5 vragen met antwoorden op een vijfpuntsschaal over klachten in de laatste 4 weken. De scores gaan van 5-25, waarbij bij een score van 5-19 afwijkend is, bij een score van 20-25 is de astma onder controle. Het minimaal klinisch relevante verschil van de ACT is 3 punten. De ACT is toegankelijk via Asthma.com of Asthmacontroltest.com. De c-ACT is bedoeld voor kinderen van 4-11 jaar [Jia 2013, Nathan 2004, Schatz 2006, NHG astma 2020].

## (P)AQLQ

De AQLQ is een gevalideerde vragenlijst voor volwassenen (17-70 jaar) en bestaat uit 32 vragen over de afgelopen 2 weken aangaande symptomen, beperking in lichamelijke activiteit, emotioneel welbevinden en omgevingsfactoren. De vragen hebben elk een score van 1-7 punten (1 = ernstig beperkt, 7 = geen beperking). De vragen over activiteiten gaan over vijf patiënt-specifieke activiteiten waarin de patiënt het meest wordt beperkt. Deze activiteiten kunnen worden gevolgd in de tijd. De AQLQ-score is het gemiddelde van de score op alle 32 vragen. Een verandering van 0,5 op de 7-puntsschaal wordt als significant beschouwd [Juniper 1994]. De gestandaardiseerde versie van de AQLQ, de AQLQ(S), is ontwikkeld vanuit de praktische overweging dat activiteiten van mensen kunnen variëren van tijd tot tijd. In de AQLQ(S) zijn de vijf patiënt-specifieke activiteiten vervangen door vijf standaard activiteiten. Voor de AQLQ(S) geldt ook dat deze is gevalideerd en dat een verschil van 0,5 als klinisch relevant kan worden beschouwd [Juniper 1999B]. Het invullen van de AQLQ(S) kost 4-5 minuten en wordt tegenwoordig meer gebruikt dan de AQLQ.

Voor kinderen van 7 tot 17 jaar is er een aparte vragenlijst, de Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ). De gevalideerde vragenlijst bestaat uit 32 vragen met een 7-puntsschaal en gaan over het effect van astma op het lichamenlijk, emotioneel en sociaal welbevinden in de afgelopen week. Een verandering van > 0,5 op de 7-puntsschaal wordt als klinisch relevant beschouwd. Kinderen vanaf 11 jaar kunnen de vragenlijst zelf invullen. Echter, voor onderzoeksdoeleinden wordt voor de reproduceerbaarheid geadviseerd gebruik te maken van een getrainde interviewer. Validatiestudies van de gestandaardiseerde versie, de PAQLQ(S), laten zien dat kinderen vanaf 7 jaar de vragen begrijpen alsook de antwoordmogelijkheden, en dat ze in staat zijn accuraat de vragen te beantwoorden [QOLTECH].

## CARAT

De CARAT is een gevalideerde vragenlijst voor volwassenen met (een vermoeden van) zowel allergische rinitis als allergisch astma en bestaat uit 10 multiplechoicevragen met elk een score van 0-3 punten [Fonseca 2010]. De vragen gaan over klachten aan de bovenste luchtwegen (allergische rinitis) en onderste luchtwegen (astma) in de afgelopen 4 weken. Een totaalscore van meer dan 24 punten betekent dat de allergische luchtwegaandoening als geheel goed onder controle is. Een score van meer dan 8 punten op de vragen 1-4 duidt op het goed onder controle zijn van klachten van de bovenste luchtwegen. Een score van 16 of meer op de vragen 5-10 duidt op het goed onder controle zijn van de klachten van de onderste luchtwegen. Het minimale klinisch relevante verschil is 4 punten op de totaalscore [Leeuw 2015]. De CARAT is bedoeld voor zowel klinisch onderzoek als het gebruik in de praktijk. Voor kinderen van 6-12 jaar is de gevalideerde CARATkids vragenlijst beschikbaar met 17 vragen met afbeeldingen van symptomen van allergische rinitis en astma, die met ja of nee beantwoord kunnen worden [Boreggo 2014].

## Laaggeletterden

Niet alle vragenlijsten zijn geschikt voor laaggeletterden. Pharos geeft handvatten voor de begeleiding van patiënten hierbij: zie link Pharos voor de handvatten. Apothekers kunnen een signalerende rol spelen als het gaat om het identificeren van astmapatiënten met gedeeltelijke of onvoldoende controle van de symptomen. De GINA-guidelines adviseren de astmacontrole te bepalen op elk gegeven moment, waaronder ook bij de uitgifte van medicatie [GINA 2021].

In apotheken zou op basis van samenwerkingsafspraken periodiek de ACQ-, ACT-, of de CARAT-vragenlijst afgenomen kunnen worden om de astmacontrole te meten.

#### **Conclusies:**

- De ACQ en de (c-)ACT zijn gevalideerde vragenlijsten die gebruikt kunnen worden voor het meten en volgen van de mate van astmacontrole bij astmapatiënten.
- Beide vragenlijsten zijn toepasbaar in de praktijk en uit de literatuur blijkt geen voorkeur voor een van beide vragenlijsten.
- De ACQ vraagt naar klachten over de laatste week, de ACT bestaat uit vragen over de laatste 4 weken. De ACQ heeft een aparte vragenlijst voor kinderen vanaf 6 jaar, de ACT heeft een vragenlijst voor kinderen vanaf 4 jaar.
- De (P)AQLQ(S) meet de kwaliteit van leven van een astmapatiënt en bestaat uit vragen over beperkingen in het dagelijks leven.
- De CARAT(kids) is een gevalideerde vragenlijst voor volwassenen en kinderen die onderscheid maakt tussen de (controle van) symptomen van zowel astma als allergische rhinitis.
- De GINA-guidelines adviseren de astmacontrole te bepalen op elk gegeven moment, waaronder ook bij de uitgifte van medicatie [GINA 2021]. In apotheken zou op basis van samenwerkingsafspraken, de ACQ of de ACT afgenomen kunnen worden om de astmacontrole te meten.

## **15. EFFECTIVITEIT FARMACEUTISCHE ZORG BIJ ASTMA**

Voor de noot effectiviteit farmaceutische zorg is in de literatuur (MEDLINE via PubMed) gezocht. Als basis voor de zoekstrategie is het Population Intervention Comparison Outcome (PICO) model genomen. Als doelgroep (Population) is gekozen voor alle astmapatiënten, zowel kinderen als volwassenen. Als interventie (Intervention) is gezocht naar farmaceutische zorgverlening door openbaar apothekers voor astmapatiënten in de volle breedte. De gevonden zorghandelingen varieerden van patiëntengesprekken, het monitoren van goed gebruik inhalatiemedicatie, het signaleren suboptimale farmacotherapie, tot aan therapietrouwondersteuning en monitoring met behulp van eHealth-toepassingen. Voor de effectiviteit is gezocht naar verschillende zorggerelateerde uitkomstmaten: therapietrouw, juist gebruik van (inhalatie)medicatie, juiste inhalatietechniek, kwaliteit van leven, aantal longaanvallen of longmedicatie ten behoeve van longaanvallen, en de mate van astmacontrole.

Er is zowel gezocht naar literatuur met betrekking tot de Nederlandse praktijk alsook gezocht in de internationale literatuur. De werkgroep constateert dat er relatief weinig literatuur te vinden is over de effectiviteit van farmaceutische zorg bij astma. Studies zijn over het algemeen klein van opzet alsook heterogeen. Wel geeft het inzicht in de verschillende soorten zorghandelingen (interventies), evenals in de mogelijke effectiviteit. Meer studies zijn nodig om dit beter te kunnen onderbouwen.

#### **Internationaal**

Er zijn wereldwijd diverse onderzoeken gepubliceerd over het effect van farmaceutische astmazorg op zorggerelateerde uitkomsten bij astmapatiënten. Een aantal studies wijst op een positief effect van interventies door apothekers op het verbeteren van astmacontrole, inhalatietechniek [zie noot 16], kennis bij patiënt over geneesmiddelen en vermindering van overgebruik van kortwerkende luchtwegverwijders en verbetering van therapietrouw [Armour 2013, Basheti 2007, Bereznicki 2013, van Boven 2013, Elliot 2014, Giraud 2011, Mehuys 2008, Stuurman-Bieze 2005, Weinberger 2002]. Verbetering van therapietrouw draagt mogelijk bij aan vermindering van het aantal ernstige longaanvallen [Engelkes 2015]. Goede samenwerking met de huisarts en andere ketenpartners draagt ook positief bij aan de effectiviteit van de totale astmazorg waar de farmaceutische zorg een onderdeel van is [Gums 2015, Fletcher 2020].

#### **Effectiviteit op astma gerelateerde uitkomsten**

##### **Mes 2018**

Aan de hand van een systematisch onderzoek en een meta-analyse onderzochten Mes et al. wat het effect is van therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers op de therapietrouw van volwassen astmapatiënten [Mes 2018]. Elf studies zijn hiervoor geïncludeerd. De meta-analyse op basis van een random effect model laat een statistisch lage heterogeniteit zien ( $\chi^2 = 9.84$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.28$ ,  $I^2 = 16.42\%$ ). Dit impliceert dat de uitkomsten van de verschillende studies veel overeenkomen.

De onderzoekers concludeerden dat er aanwijzingen zijn dat astmaspecifieke therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers effectief is (medium effect size,  $d=0.4$ ). Ook vonden ze aanwijzingen dat de effectiviteit afhankelijk is van de setting (i.e. land en organisatie zorgstelsel). Andere factoren die mogelijk positief bijdragen aan de effectiviteit zijn: voldoende apothekers per 100.000 mensen, adequate training en vergoeding voor openbaar apothekers, voldoende aandeel van apothekers in het gezondheidsbeleid. Zo is de therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers voor astmapatiënten effectief gebleken op de therapietrouw van astmapatiënten in Australië, België en Spanje. Dit in tegenstelling tot Canada, Malta en de Verenigde Staten waar de therapietrouwondersteuning door openbaar apothekers niet effectief bleek te zijn. De auteurs vermoeden dat deze resultaten mogelijk te verklaren waren door verschillende factoren: in Canada vanwege het lage aantal openbare apothekers per 100.000 mensen en de geografische dispersie van apotheken in het land. In Malta wordt astma alleen in de tweede lijn behandeld en in de Verenigde Staten is er beperkte ruimte binnen het zorgstelsel voor openbaar apothekers om therapietrouwinterventies uit te kunnen voeren. Wat opvalt is dat de studies die geen effect aan toonden, kleine studies zijn. Mogelijk dat de beperkte studiegrootte ook een verklaring zou kunnen zijn voor de resultaten. Verder vonden de onderzoekers dat ook de inhoud van de therapietrouw-ondersteuning bepalend is voor de effectiviteit. Het is belangrijk dat de therapietrouw-ondersteuning gericht is op de individuele behoefte van de patiënt, rekening houdt met de perceptie van de individuele patiënt op de aandoening astma en zijn farmacotherapeutische behandeling en rekening houdt met eventuele knelpunten ten aanzien van het gebruik zoals inhalatietechniek, kennis, vergeten van dosering. Beperking van dit onderzoek is het kleine aantal geïncludeerde studies en het risico op publicatiebias. Daar komt bij dat de meeste studies in landen met westerse culturen zijn uitgevoerd [Mes 2018].

Diverse reviews over de effecten van farmaceutische patiëntenzorg bij astma hebben als conclusie dat de geïncludeerde studies veelal klein van opzet zijn en dat de meetmethode van de verbetering van de astmaklachten vaak verschilt. Hierdoor zijn de verschillende interventies moeilijk met elkaar te vergelijken en is het niet mogelijk om eenduidig vast te stellen, welke interventies van apothekers op het gebied van farmaceutische patiëntenzorg het meest effectief zijn in het verbeteren van de astmacontrole [Benavides 2009, Garcia-Cardenas 2016, Senna 2017, Klijn 2017].

Garcia-Cardenas et al. voerden een systematische review uit naar zorghandelingen ofwel apotheekinterventies op klinische astma-uitkomsten. Er werden 21 studies geïncludeerd, zowel RCT's (7) als observationele onderzoeken. De conclusie was dat apotheekinterventies een significant positief effect hebben op astmacontrole, ACQ-scores, de ernst en de klachten van astma (gebaseerd op de geïncludeerde RCT's, goede kwaliteit van bewijs). De uitkomsten op ACT-scores en longfunctie waren niet consistent. Door de veelzijdigheid van klinische uitkomsten en genomen maatregelen kon er geen meta-analyse worden uitgevoerd. De onderzoekers bevelen voor een vervolgonderzoek aan, gebruik te maken van de klinische uitkomsten, zoals gerapporteerd in de GINA-guidelines [Garcia-Cardenas 2016]. GINA adviseert bij klinisch onderzoek zowel symptoomcontrole als ook het risico op longaanvallen, luchtwegobstructie en geneesmiddelbijwerkingen te rapporteren [GINA 2021].

Senna et al hebben in 2017 een vergelijkbare literatuursearch uitgevoerd naar de rol van de apotheek in de begeleiding van patiënten met astma. Er werden 14 studies geïncludeerd. Net als Garcia-Cardenas was de conclusie dat begeleiding door apothekers kan bijdragen aan verbetering van de kwaliteit van leven (gemeten met de AQLQ), betere astmacontrole, betere inhalatietechniek en een reductie van longaanvallen (ook gebaseerd op observationele studies, gemiddelde kwaliteit van bewijs). Ook hier noemden de onderzoekers dat vanwege de veelzijdigheid van de uitkomsten als ook de verschillen in opzet, de studies lastig te vergelijken zijn. Hierdoor was het niet goed mogelijk om de destilleren welke van de apotheekinterventies het meest effectief zijn [Senna 2017].

In twee van de geïncludeerde studies van Senna et al en Garcia-Cardenas et al. bestond de geleverde apotheekzorg uit intensief patiëntencontact met 3-4 apotheekbezoeken in 6 maanden [Armour 2013, Basheti 2007]. De apothekers controleerden bij elk apotheekbezoek de FEV1 en de inhalatietechniek. Patiënten met slechte astmacontrole en patiënten waarvan de astmacontrole niet bekend was, werden geïncludeerd. De inhalatietechniek werd indien nodig bijgesteld door de apotheker, door het eerst voor te doen en daarna driemaal te laten herhalen door de patiënt. De onderzoekers concludeerden dat apotheekinterventie bestaande uit 3 bezoeken in 6 maanden haalbaar is in de praktijk en bijdraagt aan astmacontrole. De significante verbetering in astmacontrole was ook nog zichtbaar na 12 maanden [Armour 2013].

### Training apothekers

Herhaaldelijke training van apothekers gericht op astma en management van astma is volgens de reviews van Benavides en Senna essentieel in de ontwikkeling van de nodige kennis en vaardigheden voor kwalitatief goede zorg aan astmapatiënten. Waar deze training precies uit moet bestaan, werd niet duidelijk uit de geïncludeerde onderzoeken [Benavides 2009, Senna 2017].

## Nederland

De internationale studies kunnen niet direct vertaald worden naar de Nederlandse situatie, omdat de farmaceutische patiëntenzorg tussen landen sterk verschilt [Martins 2015]. Kenmerkend voor de Nederlandse situatie is dat de patiëntendossiers beter op orde zijn omdat patiënten vaak dezelfde apotheek bezoeken en de apotheker een actieve rol heeft als medebehandelaar [Buurma 2001, Van Mil 2005]. Naar verwachting zullen soortgelijke interventies in Nederland minstens hetzelfde effect of mogelijk een beter effect hebben. Het aantal studies naar zorginterventies bij astma vanuit de apotheek is beperkt. Twee in Nederland uitgevoerde onderzoeken laten een positief resultaat zien voor genomen maatregelen in de apotheek op het verminderen van het aantal longaanvallen en het verbeteren van de astmacontrole (ACQ-score) [Ottenbros 2014, van Boven 2014].

### Effectiviteit op astma-gerelateerde uitkomsten

In het prospectieve cohortonderzoek van Ottenbros et al. werd gekeken naar de effectiviteit van een interventieprogramma door apothekers, gericht op het verbeteren van het gebruik van astma- en COPD-medicatie. Primaire uitkomstmaat was het verminderen van het aantal longaanvallen, uitgedrukt in het gebruik van orale corticosteroiden in hoge dosering en antibiotica. Er werden door apotheken 3757 patiënten geselecteerd met astma en COPD. Apothekers begeleidten deze patiënten met een interventieprogramma met aandacht voor inhalatietechniek, de keuze voor een goede inhalator, stoppen van suboptimale medicatie en therapietrouw. De follow-up duur was 10 maanden. Ten opzichte van controlepatiënten had het interventieprogramma een positieve invloed op het aantal voorgeschreven orale corticosteroiden in hoge dosering en antibiotica (gemiddelde additionele verlaging 0,54 t.o.v. de controlegroep (95%-BI 0,21-0,86, n=105.507)). Er werd geen onderscheid gemaakt tussen astma- en COPD-patiënten. Hierdoor is het niet duidelijk of het onderzochte effect voor astmapatiënten in werkelijkheid groter of kleiner is [Ottenbros 2014].

Een ander Nederlands onderzoek betrof een pilotstudie naar het effect van het Medicatie Monitoring en Optimalisatie (MeMO)-traject bij astma- en COPD-patiënten (zie verderop voor toelichting MeMO). Het onderzoek werd uitgevoerd in apotheken en bestond uit een eerste en tweede uitgifte, signalering van suboptimale therapie (therapieontrouw), gestructureerde interventies (waaronder inhalatie-instructie) en evaluatie van de therapie na drie maanden middels de ACQ. De resultaten van de pilotstudie onder 18 astmapatiënten lieten zien dat MeMO de ziektelast na drie maanden significant verbetert (ACQ-score van 1,65 naar 1,12, p=0,033). De korte follow-up duur en de kleine hoeveelheid patiënten maken de uitkomsten minder betrouwbaar [van Boven 2014]. Naast deze studies zijn er ook onderzoeken waarbij de apotheker door middel van e-monitoring de patiënt begeleidt in diens medicatiegebruik, zie noot e-health voor de effectiviteit van deze onderzoeken (zie noot [31]).

### MeMO-tool

De IPMP (Interventions on the principle of Pulmonary Medication Profiles)-studie [Stuurman-Bieze 2004] heeft geleid tot ontwikkeling van MeMO, een tool voor openbaar apothekers. Met behulp van MeMO kunnen apothekers astmapatiënten opsporen die suboptimaal worden behandeld. Patiënten worden geïdentificeerd door maandelijkse selecties in het apotheekcomputersysteem (Pharmacom). MeMO richt zich op patiënten jonger dan 50 jaar, die:

- het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) niet continueren, maar wel recent luchtwegverwijders hebben opgehaald;
- regelmatig luchtwegverwijders gebruiken, maar geen ICS.

Na beoordeling van alle medicatieprofielen volgt bij relevante patiënten een telefonische uitnodiging voor een gesprek in de apotheek of een bericht naar de voorschrijver, afhankelijk van plaatselijke afspraken. Onderdelen van de interventie zijn het bespreken van het gebruik en eigenschappen van het inhalatiemiddel, reden van gebruik, vaardigheden en kennis van de toedieningsvorm of het aanpassen van medicatie of toedieningsvorm, vaak in overleg met de voorschrijver..

Voor deelname aan het MeMO-programma volgden de apothekers een training over de optimale farmacotherapeutische behandeling van astma/COPD-patiënten, het gebruik van de ACQ en de Clinical COPD Questionnaire (CCQ), technische en praktische aspecten van het uitvoeren van de selecties in het apotheeksysteem, de beoordeling van medicatieprofielen en over het uitvoeren van FPZ-interventies. De bijscholingscursus nam twee halve dagen in beslag. De initiële maandelijkse tijdsinvestering voor de selecties was 15 minuten en gemiddeld kostte een astma-interventie 40 minuten per patiënt, inclusief vastlegging. Dit impliceert dat training van apothekers, het beschikken van de juiste kennis en vaardigheden, van belang is voor goede en effectieve farmaceutische zorg voor astmapatiënten zoals ook geïmpliceerd in de eerder in deze noot genoemde studies van Senna 2017 en Benavides 2009.

### Conclusies:

- Uit de zorgprogramma's die onderzocht zijn, bleek dat apotheekinterventies gericht op therapietrouw en het juist gebruik van de inhalator en medicatiegebruik, bij astmapatiënten een significante verbetering kunnen geven van de astmacontrole, gemeten middels de ACQ.
- Training van apothekers ofwel het beschikken over voldoende kennis en vaardigheden voor de begeleiding van de patiënt met astma, is van belang voor goede en effectieve farmaceutische zorg voor astmapatiënten.

## 16. GEBRUIK INHALATOREN

Astma-medicatie wordt vanwege het snelle effect en lage systemische blootstelling bij voorkeur per inhalatie toegediend. Voor de effectiviteit is het van belang dat het geïnhaleerde geneesmiddel een hoge longdepositie heeft. De mate waarin het geneesmiddel in de longen terecht komt, is afhankelijk van de inhalator, inhalatietechniek en de deeltjesgrootte van het geneesmiddel.

Verschillende soorten inhalatoren zijn beschikbaar voor pulmonale toediening van astmamedicatie [LAN protocollen]:

- Droogpoederinhalatoren (dry powder inhalers, DPI's);
- Dosisaerosolen (pressurised metered dose inhalers, pMDI's), met of zonder voorzetkamer en al dan niet adem-gestuurd (breath actuated aerosol, BAA);
- Elektrische vernevelaars.

Voor een overzicht van de inhalatoren van astma in de eerste lijn, zie 'Tabel inhalatoren astma' van het NHG [NHG INH].

### Keuze inhalator

Inhalatoren zijn in verschillende vormen verkrijgbaar. Voor een overzicht van de inhalatoren van astma in de eerste lijn, zie 'Tabel inhalatoren astma' van het NHG [NHG INH] en [www.inhalatorgebruik.nl](http://www.inhalatorgebruik.nl) van de LAN. Uit de literatuur blijkt er bij juist gebruik geen overtuigend bewijs voor een verschil in klinische effectiviteit tussen de verschillende inhalatoren, waaronder ook de BAA's [Brocklebank 2001, Dekhuijzen 2004, Dolovich 2005, Lavorini 2014, Virchow 2015]. Het correct gebruiken van een inhalator heeft veel meer effect op de longdepositie en de klachten dan het verschil in de inhalatoren op zich [Broekhuizen 2014].

Voor het correct inhaleren is het noodzakelijk om het juiste type inhalator te kiezen. De keuze voor een inhalator wordt onder meer bepaald door de volgende therapeutische factoren:

- Patiënteneigenschappen zoals: de leeftijd, cognitie, hand-longcoördinatie en inademcapaciteit (inhalatiekracht) van de patiënt;
- Het type inhalator dat de patiënt eventueel al in gebruik heeft;
- De ervaring van de patiënt en van de voorschrijver met een inhalator;
- De toegankelijkheid van de inhalator voor de patiënt en het risico op fouten bij de individuele patiënt;
- Het vertrouwen van de individuele patiënt in de inhalator en de behandeling;
- Onderhoud van de inhalator;
- Longdepositie.

Daarnaast speelt de verkrijgbaarheid van de voorgeschreven inhalatiemedicatie alsook de mate van vergoeding een rol bij het maken van een keuze.

Het LAN-rapport Goed Gebruik Inhalatiemedicatie [LAN GGI 2018] geeft aanbevelingen voor het maken van de keuze voor een inhalator en hanteert hiervoor de volgende indeling:

- Patiëntkenmerken: bewust kunnen inhaleren, goede inspiratoire stroomsterkte, goede hand-longcoördinatie, goede handfunctie, ernst van de ziekte, bijwerkingen, smaak, lifestyle, ziektecarrière inschatten, patiëntperceptie en motivatie.
- Inhalatorkenmerken: gebruiksgemak, eisen aan inhalator, wenselijkheid teller/indicator, wenselijkheid controlemogelijkheid correct inhaleren, uitstroomsnelheid pMDI, uniformiteit, smaak, consistentie en deeltjesverdeling, dosisafgifte, deeltjesgrootte, combinatie-inhalator bij ICS in combinatie met een luchtwegverwijder, kosten.
- Algemene voorwaarden: nastreven uniformiteit inhalatoren, uniforme instructie, bekend zijn in wat er in de keten wordt uitgeleverd, zo min mogelijk switchen en in overleg, ziektecarrière inschatten, dosis-aerosol altijd in combinatie met voorzetkamer of ademgestuurde aerosol.

Als een patiënt voldoende inademstroom kan genereren en een goede coördinatie heeft, kan elk type droogpoederinhalator of dosis-aerosol worden voorgeschreven.

Patiënten geven vaak de voorkeur aan een DPI met dosisindicator vanwege het gebruiksgemak. Vanwege de benodigde inademkracht zijn DPI's minder geschikt voor kinderen jonger dan 7 jaar, voor patiënten met een zwakkere inademstroom en voor patiënten met een verminderde cognitie. Voor kinderen ouder dan 7 jaar en astmapatiënten met minder grote inhalatiekracht zijn de ademgestuurde inhalatoren het meest geschikt [Dekhuijzen 2004, Demoly 2014].

Er moet gestreefd worden naar uniformiteit bij gebruik van verschillende inhalatiemiddelen, omdat het aantal foutieve handelingen toeneemt als meer dan één type inhalator wordt gebruikt [Van der Palen 1999].

Voor het maken van een keuze kan de stroomschema van de LAN worden gebruikt van het rapport Goed gebruik inhalatiemedicatie, tezamen met de hierboven genoemde aspecten die bepalend zijn voor het maken van de keuze van de inhalatoren.

### **Dosisaerosolen**

Dosisaerosolen bevatten kleine geneesmiddeldeeltjes tussen de 1-5 micrometer die zijn opgelost in een gas. De diameter van de longen varieert van 1,8 cm in de trachea tot 0,4 mm in de alveoli. Bij dosisaerosolen zijn de dosisafgifte en de gemiddelde deeltjesgrootte onafhankelijk van de inademingsstroom en wordt de longdepositie voornamelijk bepaald door de hand-longcoördinatie [Dekhuijzen 2004, Demoly 2014].

De deeltjesgrootte van inhalatiemedicatie is van groter belang voor corticosteroïden dan voor bronchusverwijders. Bètareceptoren, cholinerge receptoren en steroïdreceptoren bevinden zich overal in de longen en met name in de alveoli. Voor bronchusverwijders is depositie in de alveoli (en dus een kleinere deeltjesgrootte) echter niet strikt noodzakelijk, omdat het gladde spierweefsel waarop zij een relaxerend effect hebben zich vooral in de grotere luchtwegen bevindt. Dit geldt ook voor de anticholinergica, omdat de meeste cholinerge receptoren zich in de bronchiale luchtwegen bevinden. Perifere ontsteking (in de alveoli) is meestal niet aanwezig bij astma. Het kan voorkomen bij sommige vormen van astma, zoals bij ACO. Voor deze patiënten lijkt depositie van de corticosteroïden met kleinere geneesmiddeldeeltjes in de perifere luchtwegen wel van belang. Geneesmiddeldeeltjes met een diameter van <1 micrometer worden echter niet zinvol geacht. Deeltjes van deze diameter hebben een extreem lage sedimentatiesnelheid en worden daardoor weer uitgeademd, ook na het 10 seconden vasthouden van de adem [Broekhuizen 2014, Dekhuijzen 2004, Demoly 2014].

Meer dan de helft van de patiënten gebruikt hun pMDI niet correct [O'Connor 2004, Giraud 2011]. Een eventueel coördinatieprobleem, gecombineerd met de hoge uittreedsnelheid van de deeltjes, kan worden ondervangen door gebruik van een inhalatiekamer, een ademgestuurde (breath-actuated) dosisaerosol, of een softmistinhalator waar de nevel langzaam uit vrijkomt. De lagere uittreedsnelheid vermindert ook de depositie van grote deeltjes in de mondholte, waardoor de kans op lokale bijwerkingen kleiner is [Demoly 2014] [LAN protocollen].

Kinderen jonger dan 5 jaar zijn nog niet in staat door een mondstuk te ademen. Voor deze kinderen is er een dosisaerosol met voorzetkamer en een gezichtsmasker beschikbaar. Vanaf hun vijfde levensjaar kunnen de meeste kinderen het mondstuk van de voorzetkamer gebruiken [Broekhuizen 2014]. Nadeel van de voorzetkamer is het verlies van farmaca in de voorzetkamer, het moeten schoonmaken en de grootte van het apparaat (zie noot [17]).

Een nadeel van de pMDI's, naast het veelvuldig foutief gebruik (met name bij gebruik zonder voorzetkamer) en de benodigde voorzetkamer, is dat de meeste pMDI's geen doseervenster hebben. Hierdoor is het voor de patiënt niet duidelijk wanneer de inhalator leeg is [Broekhuizen 2014]. Een oplossing voor dit probleem is het noteren wanneer er met een dosisaerosol wordt gestart en op basis van het gebruik uit te rekenen wanneer deze leeg is. Inmiddels zijn er dosistellers (al dan niet in combinatie met een voorzetkamer) beschikbaar die op bijna elk type dosisaerosol geplaatst kunnen worden, waardoor dit probleem kan worden opgelost. Het spuiten tegen een spiegel wordt niet meer aangeraden, omdat er een kans bestaat dat de laatste dosis tegen de spiegel wordt gespoten. Ook controle van de inhoud door de aerosol in het water te leggen wordt afgeraden, omdat een dosisaerosol droog bewaard moet worden [LAN protocollen]. Een algemeen bezwaar tegen aerosolen is dat de huidige fluorkoolwaterstoffen (HFK's) in de aerosolen bijdragen aan het broeikas-effect. De HFK's tasten de ozonlaag niet aan maar bevatten in verschillende mate wel een sterk milieubelastend broeikasgas. Bij patiënten met een goede coördinatie en inademstroom hebben daarom droogpoederinhalatoren de voorkeur. Alternatieve aerosolen die minder milieubelastend zijn, zijn in ontwikkeling.

## Droogpoederinhalatoren

Droogpoederinhalatoren bevatten een deagglomeratiesysteem voor het deagglomereren van de poeder tot kleine deeltjes. Bij inademing worden de poederdeeltjes in het agglomeratiesysteem verkleind en vermengd met lucht tot een aerosol.

Het deagglomeratiesysteem bepaalt in sterke mate het onderscheid wat er gemaakt kan worden tussen de DPI's. Daarnaast kan er onderscheid gemaakt worden tussen inhalatieweerstand-afhankelijke en inhalatieweerstand-onafhankelijke DPI's. Bij inhalatieweerstand-afhankelijke DPI's worden bij een hogere inhalatieweerstand meer kleinere deeltjes gegenereerd dan bij een lage inademsnelheid. Inhalatieweerstand-onafhankelijke DPI's produceren een constante hoeveelheid kleine deeltjes bij verschillende inademingssnelheden [Demoly 2014, O'Connor 2004]. Goed vergelijkend onderzoek op klinische uitkomsten tussen de verschillende DPI's is niet beschikbaar.

Nadelen van droogpoederinhalatoren met een hoge interne weerstand zijn dat er voor een goede longdepositie een krachtige en gelijkmatige inadestroom nodig is, en dat het poeder een hoestprikkel en bronchospasmen kan opwekken. Voordelen van de DPI's zijn dat de patiënt 'voelt' dat hij of zij het geneesmiddel binnenkrijgt, dat de apparaten klein zijn en een dosisteller hebben, en dat er met inhaleren minder fouten worden gemaakt dan met een aerosol zonder voorzetkamer [Broekhuizen 2014]. Er zijn ook droogpoederinhalatoren met een lage interne weerstand, waarbij er juist rustig ingeademd dient te worden voor een goede longdepositie. De 'single dose' droogpoederinhalatoren moeten minimaal een keer per jaar worden vervangen om de werking ervan te kunnen garanderen.

## Tanderosie en tandcariës

Tanderosie bij gebruik van poederinhalatoren zijn gemeld. Dit effect is bij poederinhalatoren sterker dan bij dosisaerosolen, omdat geneesmiddelen in poedervorm een pH lager dan 5,5 hebben. Tandglazuur lost op bij een pH lager dan 5,5, waarbij het onderliggende dentine al wordt aangetast bij een pH lager dan 6,2. Door na het gebruik van zure geneesmiddelen (zoals de poederinhalatoren) de mond grondig te spoelen kan dit erosieve effect verminderd worden. Direct poetsen heeft echter een averechts effect [Lareb 2006, Tredwin 2005, Gebu 2015]. Daarnaast kunnen de lactosedeeftjes in de poederinhalatoren risico geven op cariës. Het advies is om na het gebruik van poederinhalatoren de mond te spoelen en te letten op goede mondhygiëne.

## Vernevelen in de thuissituatie

De vernevelvloeistof wordt toegediend in een nevel met behulp van een vernevelapparaat. Vernevelen is alleen aangewezen bij noodsituaties: bij kleine kinderen en bij patiënten met zeer ernstig astma, bij wie andere manieren van inhalatie niet meer mogelijk zijn. De vernevelaar biedt geen voordeel bij chronisch gebruik en bij ernstige longaanvallen, waarbij het gebruik van een dosisaerosol met voorzetkamer nog mogelijk is. Nadelen van vernevelen zijn: de lage longdepositie (9%), de langere toedieningstijd (circa 10-15 min per keer) het benodigde elektrische apparaat en de hygiëne die vereist is om contaminatie van de verneveloplossing te voorkomen [Broekhuizen 2014, Dekhuijzen 2004]. Meer informatie is te vinden in het protocol 'Vernevelen in de thuissituatie' van stichting IMIS [Stichting IMIS] en de KNMP-richtlijn COPD [KNMP COPD].

## Overstappen op andere inhalator

Het LAN-document Landelijk Kader Regionale Formulaires 2018 [LAN LKRF 2018] en de Handleiding Geneesmiddelsubstitutie van de KNMP 2018 [KNMP 2018] geven aanbevelingen voor het verantwoord overstappen op een andere inhalator. Momenteel loopt het multidisciplinaire traject Verantwoord Wisselen. Daarin maken zorgpartijen en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) afspraken over het veilig en verantwoord wisselen van geneesmiddelen, waaronder inhalatiemedicatie. Deze afspraken zijn belangrijk om goede zorg te borgen. Het wisselen van geneesmiddelen kan, afhankelijk van het (risico)geneesmiddel, de (risico)patiënt en (risico)situatie, immers farmacotherapeutische problemen met zich meebrengen.

Controle van het juiste gebruik van de inhalator is, ook vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit, beter dan het op voorhand verhogen van de dosering of het te snel overstappen op een ander type inhalator (zie onder kopje 'Fouten in inhalatietechniek').

Bij het overstappen op een andere inhalator is het van belang de deeltjesgrootte en de daarmee samenhangende longdepositie mee te wegen. Dit heeft invloed op de hoogte van de dosering. Dosisaerosolen worden veelal lager gedoseerd dan droogpoederinhalatoren. Extra fijne dosisaerosolen met deeltjes met een MMAD (mass median aerodynamic diameter) van 1,1 micrometer worden vanwege een hogere longdepositie een factor 2-2,5 lager gedoseerd dan de gewone aerosolen. Dit geldt ook voor de extrafijne poederinhalatoren. Ook de voorzetkamers zijn niet één op één uitwisselbaar (zie noot [17]). Daarnaast is het van belang een goede inhalatie-instructie te geven bij het switchen van inhalator, en dat de verandering met de patiënt wordt besproken om problemen met het gebruik te voorkomen [Rogerri 2016, Zwikker 2015].



## Goed gebruik inhalatiemedicatie

Voor goed gebruik van inhalatiemedicatie is begeleiding van de patiënt bij zowel de start van de behandeling als in de follow up fase belangrijk. Bepalend voor goed gebruik is het ziekte-inzicht van de patiënt: dat de patiënt begrijpt waarom de inhalatiemedicatie gebruikt moet worden en waarom het belangrijk is om de farmacotherapeutische behandeling alsook de inhalatietechniek periodiek te controleren [LAN Zorgpad Inhalatiemedicatie (zie ook noot multidisciplinaire samenwerking bij astma)] [LAN ZI 2018].

## Fouten in inhalatietechniek

Ongeveer de helft van de patiënten maakt één of meerdere ernstige fouten in het gebruik van inhalatiemedicatie. De meestvoorkomende fouten bij het gebruik van een poederinhalator zijn het niet uitademen voor de inhalatie, een onvoldoende diepe inademing na de inhalatie en een onvoldoende krachtige inhalatie [Westerik 2016]. Het aantal foutieve handelingen neemt toe met leeftijd en met het gebruik van meer dan één type inhalator [Dekhuijzen 2004, Levy 2016, Van der Palen 1999]. Inhalatie(her)instructie en patiëntbegeleiding bij medicatiegebruik kunnen bijdragen aan een betere astmacontrole [noot effectiviteit farmaceutische zorg bij astma] [Klijn 2017].

## Conclusies:

- Bij juist gebruik bij volwassenen is er geen verschil in klinische effectiviteit tussen de verschillende type inhalatoren.
- Goed gebruik van inhalatiemedicatie is afhankelijk van een goede inhalatie-instructie, geschikte inhalator en periodieke controle van de inhalatietechniek.
- Ongeveer de helft van de patiënten maakt één of meerdere fouten bij het inhaleren van astmamedicatie.
- Voordeel van de dosisaerosol is dat de patiënt geen krachtige inadestroom nodig heeft.
- Een nadeel van de dosisaerosolen zonder voorzetkamer is, naast het veelvuldig foutief gebruik (bij gebruik zonder voorzetkamer) en de benodigde voorzetkamer, dat de meesten geen doseervenster hebben. Wel zijn er tegenwoordig universele dosistellers beschikbaar als hulpmiddel.
- Voordelen van de droogpoederinhalatoren zijn dat de patiënt 'voelt' dat hij of zij het geneesmiddel binnenkrijgt, dat de apparaten klein zijn, een dosisteller hebben en dat er met inhaleren minder fouten worden gemaakt dan met een aerosol zonder voorzetkamer.
- Nadelen van droogpoederinhalatoren met een hoge weerstand zijn dat er voor een goede longdepositie een krachtige en gelijkmatige inadestroom nodig is, en dat het poeder een hoestprikkel en bronchospasmen kan opwekken.
- Het is verstandig om na gebruik van poederinhalatoren de mond te spoelen en te letten op goede mondhygiëne vanwege een verhoogd risico op tanderosie en tandcariës.
- Vernevelen is alleen aangewezen wanneer andere manieren van inhalatie niet meer mogelijk zijn.
- Voorafgaand aan het overstappen op een andere inhalator is het van belang eerst de inhalatietechniek te controleren. Bij het overstappen op een andere inhalator is het van belang de deeltjesgrootte en de daarmee samenhangende longdepositie mee te wegen.
- Voor goed gebruik van inhalatiemedicatie is begeleiding van de patiënt bij zowel de start van de behandeling als in de follow up fase belangrijk.

## 17. VOORZETKAMERS

Dosisaerosolen worden in Nederland regelmatig voorgeschreven in combinatie met een voorzetkamer. In 2018 gebruikten bijna 400.000 patiënten in Nederland een voorzetkamer [GIP 2018]. De redenen van het voorschrijven van een voorzetkamer zijn: het gebruik van de dosisaerosol te vergemakkelijken, de longdepositie van het geneesmiddel te optimaliseren en reductie van de keeldepositie van het geneesmiddel waardoor minder lokale bijwerkingen optreden [Vincken 2018]. Nadeel van de voorzetkamer is het verlies van farmaca in de voorzetkamer, het moeten schoonmaken en de grootte van het apparaat. Er zijn in Nederland verschillende voorzetkamers beschikbaar en deze zijn er in verschillende uitvoeringen (zie [www.inhalatorgebruik.nl](http://www.inhalatorgebruik.nl)):

- |                  |           |
|------------------|-----------|
| • Aerochamber    | Volumatic |
| • Inspirachamber | Vortex    |
| • OptiChamber    | LiteAire  |
| • Space Chamber  | Babyhaler |

### **De Aerochamber is de meestgebruikte voorzetkamer in Nederland [Dekhuijzen 2019].**

Het is belangrijk dat zorgverleners uniforme instructies geven ten aanzien van gebruik, onderhoud en tijdige vervanging geven. Hierdoor krijgen patiënten geen tegenstrijdige informatie. Dit helpt patiënten om de inhalatiemedicatie op de juiste wijze te gebruiken [LAN ZI 2018]. Technisch gezien kan elke dosis-aerosol op elke voorzetkamer worden aangesloten indien deze goed aansluit. Alleen is dan niet bekend hoeveel van het geneesmiddel uit de voorzetkamer beschikbaar komt voor de patiënt. Een overzicht van de geregistreerde combinaties van voorzetkamers met inhalatiemedicatie staat in '[Dekhuijzen 2020]'.

### **Overeenkomsten en verschillen tussen voorzetkamers**

Voorzetkamers zijn niet één op één uitwisselbaar. Uit elke voorzetkamer komt niet dezelfde hoeveelheid medicament met dezelfde deeltjesgrootteverdeling ter beschikking aan de patiënt. Bovendien presteert een gegeven voorzetkamer niet identiek met betrekking tot de afgifte van verschillende inhalatiegeneesmiddelen. Dit is afhankelijk van verschillende factoren, zoals de inspiratoire stroomsterkte van de patiënt, de anti-staticiteit van de voorzetkamer, omgevingsfactoren zoals temperatuur en vochtigheid, en praktische omstandigheden zoals de effecten van schudden en de tijd na schudden. In een studie naar de dosisafgifte en mate van anti-staticiteit van verschillende anti-statische voorzetkamers blijkt dat de afgegeven dosis wisselt [Hagedoorn 2019]. Voorzetkamers kunnen onderling verschillen van materiaal, volume, mate van anti-staticiteit, gezichtsmaskers en weerstand van de kleppen [Dekhuijzen 2019].

### **Onderhoud voorzetkamers**

Het algemene advies is om de voorzetkamer in een sopje te doen, geen borstel te gebruiken, niet na te spoelen met schoon water, en vervolgens aan de lucht te laten drogen. Plastic voorzetkamers moeten elke week worden schoongemaakt met een sopje en vervolgens aan de lucht worden gedroogd ('drip and dry'-methode) [LAN-protocollen]. Het aan de lucht drogen vermindert de staticiteit en daarmee het verlies van farmaca in de voorzetkamer. Hiervoor is geen wetenschappelijk bewijs, al is het aan te bevelen uit hygiënisch oogpunt. Er is evenmin bewijs voor het 'primen' van de plastic voorzetkamers door 1 of 2 pufjes in het apparaat te doen voor gebruik [Levy 2016]. Het primen wordt ook niet langer aanbevolen door Long Alliantie Nederland en heeft plaats gemaakt voor de 'drip and dry'-methode [LAN-protocollen]. Een aantal voorzetkamers mag wel worden afgespoeld met schoon water vanwege het antistatische karakter van de voorzetkamer. Verder is het algemene advies om voorzetkamers niet in de vaatwasser schoon te maken, maar het kan wel mits er een voorzetkamer-gebonden methode wordt gehanteerd [Dekhuijzen 2020]. De LAN-protocollen geven ook schoonmaakinstructies per voorzetkamer [LAN protocollen].

### **Jaarlijks vervangen**

Het is noodzakelijk om een voorzetkamer (ongeacht het model) jaarlijks te vervangen. Bij alle voorzetkamers kunnen met name de ruimtes bij het mondstuk niet of nauwelijks worden gereinigd, waardoor een bacteriële verontreiniging kan ontstaan. Verder kunnen bij sommige voorzetkamers de kunststofkleppen stug worden en niet meer correct functioneren [LAN 2016].

### **Conclusies**

- Voorzetkamers zijn niet één-op-één uitwisselbaar.
- Uniforme instructies voor gebruik en onderhoud zijn van belang.
- Het algemene advies is om de voorzetkamer in een sopje te doen, geen borstel te gebruiken, niet na te spoelen met schoon water, en vervolgens aan de lucht te laten drogen.

## **18. ZELFMANAGEMENT EN INDIVIDUEEL ZORGPLAN**

Zelfmanagement houdt in dat de individuele patiënt in staat wordt gesteld dagelijks op een adequate manier om te gaan met zijn of haar ziekte [Nivel 2012]. Oftewel het vermogen om goed om te gaan met gezondheidsproblemen en, waar mogelijk, deze te voorkomen. Vaardigheden die hierbij relevant zijn, betreffen onder meer een correcte inname of inhalatie van medicatie en een op de juiste wijze uitgevoerde inhalatietechniek. De patiënt wordt op deze manier in staat gesteld om verantwoordelijkheid te dragen voor de eigen gezondheid en behandeling. Door te faciliteren in zelfmanagement kan de zorg beter aansluiten bij het dagelijks leven, wat positief kan bijdragen aan de kwaliteit van leven van de astmapatiënt. Het is belangrijk dat de zorgverlener samen met de patiënt onderzoekt wat de patiënt nastreeft als het gaat om gezondheid, functioneren in werk, gezin, sociaal leven en kwaliteit van leven. Ook kunnen zij samen nagaan hoe dat valt te bereiken [V&VN zelfmanagement, LAN ZI 2018], zie ook noot patiëntenperspectief. Ondersteuning van het zelfmanagement bij astma wordt door de astma-zorgstandaarden van de LAN [LAN 2012] breed opgevat en omvat meer dan het leren van de patiënt zijn medicatie te gebruiken.

Ondersteuning van het zelfmanagement bij astma richt zich op de beïnvloeding van gedrag, waardoor patiënten met astma bewust beslissingen nemen op alle gebieden van hun dagelijkse leven. Hierbij worden alle aspecten van de integrale gezondheidstoestand betrokken: dagelijkse activiteiten, participatie, externe factoren, persoonlijke factoren, patiëntenperspectief en patiëntenervaringen. Multidisciplinaire zorg gericht op de bevordering en ondersteuning van zelfmanagement, draagt bij aan acceptatie van het hebben van astma, het bevorderen van therapietrouw, het vermijden van prikkels, gezond eet- en beweeggedrag, het mobiliseren van en behouden van sociale contacten, en het verkrijgen en behouden van een emotionele balans [LAN 2012]. Zelfmanagement is extra uitdagend voor patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden en/of patiënten die laaggeletterd zijn. Extra aandacht voor deze groep patiënten is essentieel voor goed gebruik van inhalatiemedicatie [LAN ZI 2018].

Een individueel zorgplan is belangrijk bij de ondersteuning van het zelfmanagement. In een individueel zorgplan worden in overleg met de patiënt behandeldoelen vastgelegd voor een goede astmacontrole, afspraken over de frequentie van controles, leefstijlverandering, medicatie, het beleid bij longaanvallen en eventuele afspraken met andere zorgverleners waaronder de apotheker [GINA 2021, LAN 2012, NHG astma 2020]. Uit het rapport Zelfmanagement van het NIVEL (2012) blijkt echter dat slechts 11% van de astmapatiënten een schriftelijk of mondeling besproken persoonlijk zorgplan heeft. Daarvan wordt slechts bij een zeer klein deel dit zorgplan daadwerkelijk actief gebruikt in het zorgproces [NIVEL 2012] (zie ook noot patiëntenperspectief).

### **Effectiviteit zelfmanagement**

Zelfmanagement van astma op basis van:

- 1) zelf-monitoring van astmacontrole en/of peakflow;
- 2) een individueel behandelplan en;
- 3) frequente consulten bij de zorgverlener met aandacht voor astmacontrole, behandeling en inhalatietechniek.

verlaagt de ziektelast bij volwassenen (goede bewijslast). De verlaging van de ziektelast komt tot uiting in reductie van het aantal astmagerelateerde ziekenhuisopnames, eerstehulpbezoeken en doktersbezoeken, gemiste school- of werkdagen en nachtelijke symptomen [GINA 2021]. Er is bewijs van lage kwaliteit dat zelfmanagement in vergelijking met standaardzorg bij volwassenen met astma leidt tot een betere longfunctie, gemeten middels de FEV1 [NHG astma 2020]. De NHG-Standaard Astma bij kinderen zegt over zelfmanagement bij kinderen dat de meest gestructureerde evidence is gevonden op het gebied van educatieve interventies. Voor enkel educatieve interventies is de bewijslast echter van lage tot matige kwaliteit [NHG Astma kind 2014].

Er zijn op dit moment geen onderzoeken bekend naar het effect van interventies door apothekers bij astmapatiënten die zelfmanagementondersteuning ontvangen vanuit de huisartsenpraktijk.

Niet alle astmapatiënten komen in aanmerking voor zelfmanagement. Patiënten moeten voldoende gemotiveerd zijn, over voldoende kennis en vaardigheden beschikken, en bovendien het vertrouwen hebben dat zij zelf de kennis en vaardigheden kunnen toepassen in de dagelijkse omgang met hun ziekte. De behoefte aan zelfmanagementondersteuning verschilt dus per patiënt en is afhankelijk van wat zij zelf kunnen en willen bijdragen aan de zorg voor hun ziekte [Nivel 2012]. Zelfmanagement lijkt vooral zinvol voor patiënten met een zwaardere ziektelast en voor patiënten met weinig participatie. Door deze patiënten actief te betrekken bij hun ziekte is er voor deze groepen patiënten verhoudingsgewijs meer gezondheidswinst te behalen [NHG astma 2020, MDR astma 2014]. Het zijn ook met name deze groepen die mogelijk baat kunnen hebben bij zelfmanagement met behulp van apps, zoals de Nederlandse ADAPT astma app voor adolescenten [GINA 2021] (zie verder noot e-health).

### **Ondersteuning zelfmanagement door de apotheker**

Apothekers kunnen met andere zorgverleners in de eerste lijn afspraken maken over de rolverdeling bij het begeleiden van zelfmanagement bij astmapatiënten. Centraal bij de begeleiding door de apotheker staan de gesprekken (eerste, tweede en vervolfbegeleidingsgesprekken bij astma) tussen apotheker en patiënt, waarbij de patiënt bevroegd wordt en uitleg en advies op maat krijgt. De begeleiding bij astma door de apotheker is niet per definitie gerelateerd aan het ter hand stellen van astmageneesmiddelen. De apotheker bewaakt of de persoonlijke doelstellingen voor goede astmacontrole gehaald worden, en of de patiënt in staat is de mate van zelfmanagement uit te voeren die de patiënt wenst. Dit doet de apotheker onder andere door het monitoren van goed gebruik van astmamedicatie, periodieke controle van de inhalatietechniek en door in gesprek met de patiënt te gaan om te achterhalen of er knelpunten zijn bij het gebruik van de genees- en hulpmiddelen voor astma. Ook kan de apotheker vragen van de patiënt beantwoorden over stoppen met roken, bereiken van een gezond gewicht, prikkelreductie, zelfzorg, vragen over vasten en medicatie, en reisadvies.

## Conclusies:

- Zelfmanagement (bij astma) houdt in dat de patiënt in staat is om dagelijks op een adequate manier om te gaan met zijn of haar ziekte en daarbij ook de verantwoordelijkheid draagt voor de eigen gezondheid.
- Ondersteuning van zelfmanagement richt zich niet alleen op medicatiegebruik, maar op de gehele integrale gezondheidstoestand van de patiënt (i.e. acceptatie astma, leefstijl, dagelijkse activiteiten, participatie, externe factoren, persoonlijke factoren, patiëntenperspectief en patiëntenervaringen).
- Er is bewijs van goede kwaliteit dat zelfmanagement bij astma de ziektelast verlaagt. Het effect op de FEV1-waarde is echter niet goed aangetoond.
- Zelfmanagement lijkt met name zinvol voor patiënten met een zwaardere ziektelast en met weinig participatie.
- Apothekers kunnen afspraken maken met andere zorgverleners in de eerste lijn over de rolverdeling bij de zelfmanagementondersteuning.
- De rol van de apotheker bij zelfmanagementondersteuning is bewaken of de patiënt in staat is de mate van zelfmanagement uit te voeren, en nagaan of er knelpunten zijn rondom de farmacotherapeutische behandeling door in gesprek te gaan met de patiënt. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van e-health.
- Het individueel zorgplan kan als instrument gebruikt worden voor de vastlegging van de behandeldoelen, afspraken en het zorgproces. De door de LAN-zorgstandaard voorziene ketenbrede operationalisatie van een IZP kent nog geen wijdverbreide toepassing.

## 19. PATIËTENDOSSIER

De apotheker is bij het aangaan van een geneeskundige behandelovereenkomst verplicht een patiëntendossier aan te leggen (WGBO). Deze wettelijke bepaling is ook van kracht bij het vormen en beheren van een dossier. Andere wettelijke bepalingen voor het patiëntendossier zijn de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) en de Wet aanvullende bepalingen verwerking persoonsgegevens in de zorg (Wabvpz). Het patiëntendossier valt ook onder de bepalingen van de informatiebeveiliging. Zie de KNMP-richtlijn Praktijkvoering noot patiëntendossier [KNMP Praktijkvoering, in ontwikkeling, publicatie in 2022 verwacht].

Het patiëntendossier is het geheel van vastgelegde patiëntengegevens voor het verlenen van goede farmaceutische zorg voor een specifiek persoon. Het bevat patiëntengegevens die te ordenen zijn in de volgende rubrieken: administratieve gegevens, patiëntenkenmerken voor farmaceutische zorg, uitgegeven farmaceutische producten, geleverde farmaceutische patiëntenzorg, bijzondere persoonsgebonden omstandigheden en leefgewoonten. Het is essentieel voor het werk van de apotheker. De apotheker kan alleen goede zorg verlenen met behulp van een patiëntendossier dat geordend, actueel en compleet is.

De apotheker heeft binnen het multidisciplinaire samenwerkingsverband inzage in de patiëntengegevens die de apotheker nodig heeft om de farmaceutische zorg te verlenen (zie 4.2, [noot multidisciplinaire samenwerking]). De apotheker maakt op regionaal en lokaal niveau samenwerkingsafspraken met andere zorgverleners over welke gegevens relevant zijn voor goede farmaceutische zorg. Welke gegevens relevant zijn hangt af van welke astmazorg de apotheker in de keten verleent. Zo wordt door sommige apothekers spirometrie uitgevoerd en astmavragenlijsten afgenomen volgens ketenafspraken.

Hieronder staan voorbeelden van gegevens die (mogelijk) relevant zijn op basis van samenwerkingsafspraken. De basisset medicatiegegevens (BMG) dient minimaal overgedragen te worden [RL MO 2019]:

- Basisset medicatiegegevens: geneesmiddelgegevens (dosering, sterkte etc), gestopte en gewijzigde medicatie met stopdatum en datum van wijziging, patiëntengegevens, geneesmiddelovergevoeligheden, reden van stoppen en wijzigen (indien relevant), afwijkende nierfunctiewaarden plus datum van bepaling, reden van voorschrijven [RL MO 2019].
- Gegevens over de aandoening astma: diagnose (astma, vermoeden van astma, ACO, zie 2.5), mate van astmacontrole [noot indeling astmacontrole].
- Gegevens over de behandeling van astma: wie de behandelaren en/of aanspreekpunten zijn in de ketenzorg, welke controles er plaatsvinden (indien relevant), wat de persoonlijke behandeldoelen zijn voor farmaceutische zorg.
- Gegevens voor monitoring van de behandeldoelen: ten minste medicatiegebruik en volgens samenwerkingsafspraken mogelijk ook uitkomsten van spirometrie, ziektegerelateerde gezondheidstoestand volgens de patiënt (uitkomsten astmavragenlijsten, BMI, uitkomsten allergologische onderzoeken, comorbiditeit en leefstijl (bijvoorbeeld roken) [noot spirometrie] [noot astmavragenlijsten] [noot roken] [noot leefstijl]).

- Gegevens voor de begeleiding van medicatiegebruik: zoals beperkte handfunctie of hand-longcoördinatie, cognitieve beperkingen, visuele, gehoor- of taalbeperking. [RL MO 2019].

## 20. ROKEN

Roken is een risicofactor voor zowel het krijgen van astma als voor de verergering van de klachten [LAN 2012, Zhang 2016]. Een meta-analyse wijst uit dat passief roken (meerroken) door kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar de incidentie van astma bij kinderen verhoogt met ten minste 21% [Burke 2012]. Een Duitse cohortstudie onder 1.314 kinderen die werden gevolgd van 0-20 jaar toont aan dat roken tijdens de zwangerschap resulteert in een 1,79 maal grotere kans op astma (adjusted HR, 1.79 [95%-BI, 1.20-2.67]) [Grabhenrich 2014]. De Long Alliantie Nederland adviseert astmapatiënten om niet te roken en omgevingsrook zoveel mogelijk te vermijden. Aan personen in de omgeving van patiënten met astma wordt dringend geadviseerd om niet te roken, in ieder geval niet in huis. Hoe meer in stoppen met roken geïnvesteerd wordt, hoe hoger uiteindelijk het rendement. Daarbij is het belangrijk ook de sociale omgeving van de patiënt te betrekken [LAN 2012].

Uit kleinschalig Nederlands praktijkonderzoek met een follow-up van 1 jaar blijkt dat een apotheekinterventie, bestaande uit farmacotherapeutische en gedragsmatige ondersteuning, een positief effect kan hebben op het stoppen met roken; 40% (18/45) van de ondervraagden was gestopt en 24% hield het stoppen minstens een half jaar vol. De farmacotherapeutische behandeling bestond uit het informeren over en het aanbieden van medicamenteuze middelen die het stoppen-met-roken kunnen ondersteunen en het gebruik ervan begeleiden. De gedragsmatige ondersteuning bestond uit meerdere gesprekken met de apotheker die volgens de Stimedica-methode werden uitgevoerd [Sterstudie.nl, Jansen 2014]. De Stimedica-methode sluit aan bij de Zorgmodule Stoppen met Roken 2009 van Partnership Stop met Roken. De Zorgmodule Stoppen met Roken is gemaakt om een uniforme en gecoördineerde aanpak van het stoppen met roken te realiseren. In deze module staat beschreven voor wie deze module van toepassing is, een toelichting op de zorg bij stoppen met roken, de inhoud en organisatie van de stoppen-met-roken-zorg, ziektespecifieke addities en kwaliteitsindicatoren. Meer informatie over het beleid bij stoppen met roken is te vinden in de NHG-behandelrichtlijn Stoppen met Roken [NHG Roken 2017] en NHG-zorgmodule leefstijl Roken [NHG Roken]. Een gekwalificeerd stoppen-met-rokenbegeleider en informatie over interventies kunnen worden gevonden op: [Kwaliteitsregisterstopmetroken.nl](http://Kwaliteitsregisterstopmetroken.nl).

### Conclusies:

- Roken kan astma veroorzaken en bestaand astma verergeren.
- Passief meerroken verhoogt de incidentie van astma met ten minste 21%.
- Roken tijdens zwangerschap resulteert in een bijna 2 keer grotere kans op astma.
- Combinatie van farmacotherapeutische en gedragsmatige ondersteuning heeft een positief effect op het stoppen met roken.
- De zorgmodule Stoppen met Roken ondersteunt apothekers en andere zorgverleners bij het bieden van geprotocolleerde zorg bij stoppen met roken.

## 21. LEEFSTIJL

Een gezonde leefstijl kan bijdragen aan een goede astmacontrole [LAN 2012]. Onder een gezonde leefstijl wordt verstaan: voldoende lichamelijke activiteit, gezonde voeding, een gezond gewicht [Zavorsky 2015], een goede energiebalans, en een prikkelarme en rookvrije omgeving.

### Lichamelijke inspanning

Alhoewel lichamelijke inspanning de astmaklachten van met name inspanningsgebonden astma kan verergeren, kan het verbeteren van de conditie de klachten van kortademigheid verminderen en het uithoudingsvermogen vergroten. De LAN adviseert in haar zorgstandaarden [LAN 2012] dat astmapatiënten een beweegadvies op maat moeten krijgen. Uitgangspunt is dat patiënten die hun astma onder controle hebben in principe mee kunnen doen aan reguliere sport- en beweegactiviteiten. Bij knelpunten kan begeleiding door de fysiotherapeut geïndiceerd zijn.

Het gebruik van luchtwegverwijders (ICS/formoterol of SABA, zie module 1) voorafgaand aan een fysieke trainingssessie kan de inspanningstolerantie verbeteren. Het NHG onderschrijft de Nederlandse Norm Gezond Bewegen (NNGB) van het Kenniscentrum voor Sport en Bewegen: 150 minuten (2,5 uur) per week matig intensief bewegen verspreid over de week en twee keer per week spier- en botversterkende activiteiten voor volwassenen en ouderen alsook balansoefeningen voor ouderen. Het NHG ziet hierin ook geen uitzondering voor patiënten met astma [NHG astma 2020, NHG Astma kind 2014].

Voor kinderen van 4 tot en met 17 jaar is het advies om 1 uur per dag matig intensief te bewegen en 3 keer per week spier en botversterkende activiteiten uit te voeren. Het behalen van de NNGB kan worden bepaald met de SQUASH-vragenlijst [Wendel-Vos 2003, SQUASH-vragenlijst]. De SQUASH-vragenlijst is ontwikkeld door het RIVM en staat voor Short QUestionnaire to ASses Health enhancing physical activity. Uit een NIVEL-panelonderzoek uit 2011 onder 405 astmapatiënten blijkt dat op basis van de SQUASH-vragenlijst ongeveer 70% van de patiënten met astma voldoet aan de NNGB. Het aantal astmapatiënten dat voldoet aan de NNGB neemt af naarmate de dyspnoe verergerd [Baan 2012].

In een Cochrane-review (21 onderzoeken, n=771) werd gekeken naar het effect van een fysieke training (minimaal 20 minuten per dag, tweemaal per week) op de longfunctie en algemene gezondheidstoestand van astmapatiënten. In geen van de studies werd een verergering van de astmaklachten gerapporteerd en de training werd goed verdragen. De zuurstofopname nam klinisch significant toe (gemiddeld verschil 4.92 mL/kg/min; 95%-BI 3.98 to 5.87; P < 0.00001; 8 studies, n=267), wat duidt op een verbetering van de hartlongconditie. De forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), de minute ventilation at maximal exercise (VEmax) en de peak expiratory flow rate (PEFR) lieten echter geen statistisch significante verandering zien. De onderzoekers concluderen dat patiënten met stabiel astma aangemoedigd zouden moeten worden om regelmatig te trainen, zonder zich zorgen te maken over verergering van de klachten [Carson 2013]. Hoewel er geen effect is aangetoond op de longfunctie, is een verbetering van de hartlongconditie wel gezien en draagt het bij tot een gezond gewicht.

Voor kinderen met astma is het belangrijk dat hen geleerd wordt hoe een lichamelijke activiteit aangepast kan worden aan de astma vanwege het belang van lichamelijke activiteit voor de motorische en sociale ontwikkeling. In het algemeen is het essentieel dat patiënten met astma niet alleen het advies krijgen dat bewegen goed voor ze is, maar vooral ook het advies om te leren om goed te bewegen. Goed bewegen is altijd afgestemd op het eigen astma en meer is niet altijd beter.

Binnen de ketenzorg kan de (kinder)fysiotherapeut die gespecialiseerd is in bewegen, afgestemd op de wensen en mogelijkheden van de patiënt, de patiënt goed begeleiden. Hierbij gaat het om begeleiding op het vlak van het verbeteren van het uithoudingsvermogen, op het gebied van ademcontrole alsook om begeleiding bij eventuele dysfunctioneel ademen [richtlijnen KNGF]. Er zijn aanwijzingen dat begeleiding door de fysiotherapeut de FVC significant verbetert bij kinderen met astma [Zhang 2021].

### **Gezonde voeding**

De kwaliteit van voeding heeft impact op het immuunsysteem en op het (gezond) gewicht. Gezonde voeding is daarom belangrijk voor patiënten met astma [Wood 2017]. Astmapatiënten wordt geadviseerd veel groente en fruit te consumeren en voldoende vezels en omega 3 vetzuren (vis) [Wood 2017, Miyata 2015, Papamichael 2018, Wood 2011]. Epidemiologische studies laten zien dat een dieet met veel fruit en groente is geassocieerd met een verlaagd risico op astma en vermindering van de achteruitgang van de longfunctie. Er is enig bewijs dat verhoging van de inname van groente en fruit leidt tot de verbetering van astmacontrole en vermindering van het aantal longaanvallen [GINA 2021, Wood 2012].

Volgens het NIVEL-onderzoek van 2012 onder 405 panelleden hield een derde van de patiënten met astma zich aan het destijds geldende advies van het voedingscentrum om dagelijks twee ons groente en twee stuks fruit te eten. Nog eens 4 op de 10 patiënten met astma doet dit 4-5 dagen per week, een kwart doet dit niet elke dag en 3% komt hier niet aan [Baan 2012]. Deze cijfers komen overeen met het TNO-onderzoek uit 2012 onder 1.030 leden van een internetpanel waaruit bleek dat 32% van de volwassen Nederlanders aan de groentenorm voldeed en 41% aan de fruitnorm [Klauw 2012]. Kinderen die op een leeftijd van 6 tot 9 maanden al beginnen met het eten van vis (omega-3) en daarna regelmatig vis blijven eten (minimaal 1 keer per week), lijken minder astmaklachten te hebben. Meer onderzoek is nodig om dit verband te kunnen bevestigen [Papamicheal 2018].

Vitamine D suppletie bij een te laag vitamine D gehalte (< 25nmol/L) draagt mogelijk bij aan minder longaanvallen waarbij OCS nodig zijn [GINA 2021]. Meer studies zijn nodig om inzicht te krijgen in de relatie tussen vitamine D suppletie en astmacontrole, of een reductie van longaanvallen [GINA 2021].

### **Overgewicht**

Mensen met een verhoogde BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) hebben een verhoogd risico om astma te ontwikkelen, en hebben meer kans op het krijgen van de complicaties en ziekten die astmacontrole bemoeilijken. Daarbij komt dat inhalatiecorticosteroiden minder effectief zijn bij obese patiënten (zie noot [3] en noot [5]). Meerdere onderzoeken tonen aan dat gewichtsverlies de astmacontrole, longfunctie en gezondheidstoestand verbetert en geneesmiddelengebruik vermindert [Adeniyi 2012, Moreira 2013]. De methodologische kwaliteit van de beschikbare studies is echter laag. De gewichtsverminderende interventies bleken ook klinisch gunstig te zijn voor astmacontrole voor kinderen met astma en obesitas [Willeboordse et al 2016].

Verhoogde lichaamsbeweging alleen lijkt onvoldoende effect te hebben [Scott 2013]. De meest opvallende resultaten zijn na bariatrische chirurgie (maagverkleining, maagband) waargenomen [NVALT 2020]. Bariatrische chirurgie bij patiënten met astma en (morbid) obesitas zou mogelijk de astmacontrole, de astma-gerelateerde kwaliteit van leven alsook de longfunctie (FEV1) klinisch relevant kunnen verbeteren [NVALT 2020]. Er zijn aanwijzingen dat mogelijk ook de astma-aanvalfrequentie vermindert door bariatrische chirurgie [Boulet 2012, Dixon 2012].

De LAN adviseert bij zowel volwassenen als kinderen met astma en overgewicht een gecombineerde leefstijlinterventie, bestaande uit een dieet en het verhogen van de lichamelijke activiteit, met daarbij oog voor het op de juiste manier bewegen (zie 'lichamelijke inspanning' hierboven). Eventueel worden daarbij psychologische interventies ter ondersteuning van gedragsverandering geboden [LAN 2012].

### Energiebalans

Astma kan de patiënt fysiek beperken in de dagelijkse activiteiten. Een goede energieverdeling over de dag is belangrijk voor een goede (energie)balans. Ergotherapie kan hierbij overwogen worden. De ergotherapeut kan de patiënt helpen om de activiteiten goed te verdelen en keuzes te maken in wat belangrijk is voor de patiënt.

### Conclusies:

- Een gezonde leefstijl, bestaande uit gezonde voeding, een gezond gewicht, voldoende beweging, een goede energiebalans en een prikkelarme en rookvrije omgeving, kan positief bijdragen aan de controle van astmablasten.
- Een dieet met veel groente en fruit draagt bij aan betere astmacontrole en vermindering van de achteruitgang van de longfunctie.
- Regelmatig bewegen geeft – bij patiënten met stabiel astma – een verbetering van de hartlongconditie en betere/goede astmacontrole.
- Astmapatiënten met een overgewicht wordt geadviseerd gewicht te verliezen, omdat dit kan leiden tot een betere mechanica van de ademhaling, verbetering van longfunctieparameters, een betere astmacontrole, vermindering van het gebruik van orale corticosteroiden en een betere kwaliteit van leven.

## 22. KORTWERKENDE BRONCHUSVERWIJDERS (SABA)

De kortwerkende bèta-2-receptoragonisten (bèta-sympathicomimetica) fenoterol, salbutamol en terbutaline zijn in Nederland verkrijgbaar. Een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum wordt ook wel afgekort tot SABA (Short-Acting Bèta-2-agonist). Fenoterol is slechts verkrijgbaar in een vaste combinatie met ipratropium. Fenoterol en terbutaline zijn alleen geregistreerd voor de indicatie 'bronchospasmen bij astma'. Salbutamol is geregistreerd bij bronchospasmen, maar ook bij ernstige longaanvallen, bij status asthmaticus en als profylaxe bij inspanningsastma [KNMP 2021].

Bèta-2-sympathicomimetica zijn stoffen die een relatief sterkere werking op de (pulmonale) bèta-2-receptoren hebben dan op de (cardiale) bèta-1-receptoren. Na inhalatie stimuleren ze de bèta-2-receptoren in de longen, met als gevolg relaxatie van de tracheale en bronchiale spieren. Ze geven geen vermindering van de hyperreactiviteit zoals de inhalatiecorticosteroiden. Na inhalatie van een SABA treedt de werking binnen enkele minuten in. Bij fenoterol houdt de werking tot 6 uur aan, bij salbutamol 4 tot 6 uur en bij terbutaline 5 tot 6 uur. Bij toepassing als profylacticum bij inspanningsastma kan salbutamol of een combinatie-inhalator met ICS-formoterol 10-15 minuten voor de inspanning geïnhaled worden [KNMP 2021, NHG astma 2020, GINA 2021].

### Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor sympathicomimetica, zoals urticaria, angio-oedeem, rash, bronchospasmen en orofaryngeaal oedeem is een contra-indicatie. Voorzichtigheid is geboden bij hartaandoeningen, hypokaliëmie en thyreotoxicose vanwege mogelijke cardiale bijwerkingen.

### Effectiviteit SABA bij astma

Overwegingen monotherapie SABA [GINA 2021, NHG astma 2020].

SABA als start bij de behandeling van astma of bij weinig luchtwegklachten wordt niet langer meer aanbevolen door de GINA, zelfs niet bij zeer weinig frequente symptomen (< 2 keer per maand) [GINA 2021]. Om een aantal redenen is bij astma het continu gebruik van bèta-2-sympathicomimetica niet gewenst.

De eerste reden is dat bij continue monotherapie de onderliggende pathofysiologie niet aangepakt wordt: de hyperreactiviteit wordt niet verminderd, maar kan juist toenemen doordat de ontstekingscomponent onbehandeld blijft. Hierdoor kan op de lange termijn de longfunctie afnemen als gevolg van het ziekteproces. De andere reden is dat er aanwijzingen zijn dat de gevoeligheid of het aantal bèta-receptoren kan afnemen ('down regulation') bij langdurig gebruik van bèta-2-sympathomimetica (zowel kort- als langwerkende), waardoor er tolerantie kan optreden. Het gevolg daarvan is een minder goede respons op SABA, wat met name in acute (nood)situaties nadelig kan zijn [Cheung 1992, Cockcroft 1993, Grove 1995, Hausdorff 1990, Kompas 2015, Ramage 1994, Repsher 1984].

## GINA

GINA adviseert bij de herziening in 2019 volwassenen en kinderen > 12 jaar bij wie de diagnose astma zeker is gesteld, om direct te starten met stap 2 ('zo nodig' SABA + onderhoudsdosering ICS of 'zo nodig' formoterol/ICS in een combinatie-inhalator) of om 'zo nodig' SABA in combinatie met 'zo nodig' ICS te geven. De bewijslast voor deze aanbevelingen is destijds gebaseerd op de uitkomsten van studies waarin patiënten waren geclassificeerd als GINA stap 2 (patiënten met 'mild intermitterend' astma) en niet als stap 1. Toch kiest de GINA ervoor om op basis van deze studies monotherapie SABA af te raden. Onderliggende reden hiervoor is dat bij alle astmapatiënten, ook bij patiënten met weinig klachten, een luchtwegontsteking aanwezig is. Een lage dosering onderhoudsdosering met ICS reduceert het aantal ernstige longaanvallen, ook bij patiënten die slechts 1 keer per week of minder last hebben van astmaklachten [Reddel 2017, Beasley 2019, GINA 2021]. Daarnaast geeft monotherapie SABA een risico op overgebruik van SABA, met als gevolg bijwerkingen of zelfs ziekenhuisopname of sterfte. Daar komt bij dat het voor patiënten niet logisch is om te starten met 'zo nodig' SABA om het vervolgens af te moeten bouwen, terwijl ze een snel en positief effect ondervinden van SABA in tegenstelling tot het effect van ICS dat niet meteen merkbaar is. Therapieontrouw met onderhoudsmedicatie ICS is dan ook het grootst bij patiënten met weinig of infrequente astmaklachten. Hierdoor is er risico op overgebruik van SABA. Reden temeer voor de GINA om monotherapie af te raden. Nieuwe studies onder patiënten met milde astma lijken dit advies te ondersteunen.

De keuze voor of 'zo nodig' SABA + onderhoudsdosering ICS of voor 'zo nodig' formoterol/ICS in een combinatie-inhalator is afhankelijk van wat het meest passend is bij de patiënt. Wanneer problemen ten aanzien van medicatiegebruik zoals therapieontrouw verwacht wordt, dan wordt een combinatie-inhalator met formoterol/ICS geadviseerd. In de nieuwe GINA 2021 is deze differentiatie toegepast op het geneesmiddelenbeleid. GINA 2021 maakt onderscheid tussen track 1: formoterol/ICS 'zo nodig' en/of als onderhoudsmedicatie en track 2: 'zo nodig' SABA met los een ICS. Track 2 wordt niet aanbevolen voor patiënten met hoge waarschijnlijkheid voor therapieontrouw [GINA 2021].

## NHG

De NHG-Standaard kiest in haar herziene astmabeleid voor volwassenen ervoor om stap 1 wel als mogelijkheid te behouden voor patiënten met weinig symptomen (< 2 keer per week overdag), bijvoorbeeld wanneer de diagnose astma nog niet zeker is of wanneer de SABA gebruikt wordt tegen een specifiek allergen. Het NHG is meer terughoudend ten aanzien van het gebruik van 'zo nodig' ICS-gebruik bij 'zo nodig' SABA. De argumenten hiervoor zijn:

- Onnodig gebruik van ICS is onwenselijk. Als tegenargument kan gesteld worden dat overgebruik van SABA risicovoller is dan onnodig gebruik ICS.
- In de instelfase is een vast combinatie-inhalator niet handig als de dosering van de ICS nog ingesteld moet worden.
- De huidige evidence kan de meerwaarde van de GINA-aanbevelingen nog niet hard aantonen.
- Kosteneffectiviteit speelt ook een rol bij de afweging. De nu lopende onderzoeken omtrent patiënten met milde astmasymptomen zullen in de komende jaren over het beleid meer duidelijkheid geven.

Over het algemeen dient bij astma SABA alleen 'zo nodig' toegepast te worden (naast ICS) en wordt continu gebruik afgeraden. Uitzondering hierop is tijdens de proefbehandeling bij kinderen, waar SABA tijdelijk dagelijks kan worden geadviseerd [NHG astma kind 2014]. Een toename van het 'zo nodig'-gebruik van SABA is veelal een signaal dat de astmacontrole verslechtert en dat de behandeling aangepast moet worden. Het NHG adviseert volwassen astmapatiënten die meer dan 2 keer per week een SABA nodig hebben, langs te komen op het spreekuur van de huisarts [NHG astma 2020].

## Kinderen

Op het moment van schrijven zijn de vigerende richtlijnen NHG-Standaard astma bij kinderen en NVK-richtlijn astma bij kinderen in herziening [NHG 2014, NVK 2013]. Naar verwachting zal ook bij kinderen, waarbij de diagnose astma met zekerheid vast te stellen is, monotherapie SABA een beperkt indicatiegebied krijgen om dezelfde redenen als bij volwassenen.



## Veiligheid/bijwerkingen SABA

De farmacologische werking van bèta-2-sympathicomimetica verklaart voor een groot deel de bijwerkingen. De bijwerkingen zijn veelal dosisafhankelijk (= bij hoge doseringen en/of bij frequente toepassing). Bij hogere doseringen neemt de selectiviteit van de bèta-2 receptoren af, waardoor stimulatie van de cardiale bèta-1-receptoren kan optreden. De tremor wordt veroorzaakt door stimulatie van de bèta-2-receptoren, met name bij hoge doseringen en bij oraal gebruik van bèta-2-sympathicomimetica. Het exacte mechanisme is nog onbekend [Cazzola 2012]. Overgebruik van SABA (gebruik van 3 of meer inhalatoren à 200 doses per jaar) is geassocieerd met een verhoogd risico op longaanvallen (GINA 2021). Vaakvoorkomende bijwerkingen (bij 1-10%) zijn misselijkheid, tremor, tachycardie, hoofdpijn, duizeligheid, smaakverandering, zweten en rusteloosheid. Minder vaakvoorkomende bijwerkingen zijn irritatie van mond en keel, hartkloppingen, spierkrampen, hoesten, huiduitslag, (verergering van) hartritmestoornissen, nervositeit, slapeloosheid, duizeligheid en hypokaliëmie. Vooral bij kinderen worden als bijwerkingen hyperactiviteit, overprikkelbaarheid, tandcariës, slaapstoornissen en hallucinaties gemeld. Verder wordt als bijwerking myocardischemie vermeld [KNMP 2021].

Tanderosie en tandcariës bij gebruik van poederinhalatoren (zowel corticosteroïden als bèta-2-sympathicomimetica) zijn gemeld. Dit heeft te maken met de pH van de poederinhalatoren alsook met de lactosedeeftjes in poederinhalatoren (zie noot [16]). Daarnaast kan SABA, die in combinatie met ICS bij de behandeling worden ingezet, zorgen voor verminderde speekselvloed. Het is aangetoond dat speeksel een reinigend effect heeft en vermindering van speekselvloed kan bijdragen aan toename van plak, cariës en orale faryngeale candidiasis. Er is enig bewijs dat het spoelen van de mond na inhalatie van bèta-2-mimetica het risico op cariës bij kinderen verkleint [zie noot [22]] [Levy 2016].

Bij het optreden van paradoxale bronchospasmen (abnormale kramp van de spieren rond de luchtpijp) dient het gebruik van SABA direct gestopt te worden en moet de astmapatiënt een ander type snelwerkende bronchusverwijder gaan gebruiken.

### Conclusies:

- Over het algemeen dienen kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica (SABA) bij astma 'zo nodig' gebruikt te worden (bij bronchospasmen, longaanvallen of inspanningsastma).
- Monotherapie met 'zo nodig' SABA wordt niet langer meer aanbevolen bij de behandeling van astma. In de regel is altijd een ICS geïndiceerd bij de behandeling van astma.
- Monotherapie met 'zo nodig' SABA is alleen geïndiceerd wanneer de diagnose astma niet zeker is.
- Voldoende aandacht aan goede voorlichting over het belang van onderhoudsmedicatie en het verschil tussen 'zo nodig' medicatie en onderhoudsmedicatie door de apotheker is belangrijk bij de behandeling van astma.
- Het toenemend gebruik van SABA is een signaal dat de astmacontrole verslechtert en dat aanpassing van de behandeling nodig is.
- Het is verstandig om na gebruik van SABA de mond te spoelen en te letten op goede mondhygiëne in verband met het risico op tandcariës en tanderosie.
- Naar verwachting zal ook bij kinderen, waarbij de diagnose astma met zekerheid vast te stellen is, monotherapie SABA een beperkt indicatiegebied krijgen om dezelfde redenen als bij volwassenen.

## 23. INHALATIECORTICOSTEROÏDEN (ICS)

Bij astma is altijd een inhalatiecorticosteroïd (ICS) geïndiceerd, al dan niet in combinatie met langwerkende bèta-2-mimetica (LABA) (zie noot [24]) of naast 'zo nodig' kortwerkende bèta-2-mimetica (SABA) (zie noot [22]). In Nederland zijn de glucocorticoïden, beclomethason, budesonide, ciclesonide en fluticason als inhalatiemiddel bij astma geregistreerd. Het exacte werkingsmechanisme van ICS bij astma is nog niet bekend. Na inhalatie werken deze middelen lokaal als ontstekingsremmer, verminderen ze de gevoeligheid van weefselreceptoren voor ontstekings- en bronchusvernauwende mediators en ze hebben een stabiliserende invloed op slijmvliezen, vaatwanden en celmembranen. Bij astma wordt het effect van glucocorticoïden voornamelijk toegeschreven aan remming van de infiltratie van ontstekingscellen en aan de vorming van eiwitten, die het ontstaan en de afgifte van prostaglandinen en leukotriënen remmen. Ook remmen glucocorticoïden het mechanisme waarbij allergenen via IgE een degranulatie van mestcellen teweegbrengen. Er zijn aanwijzingen dat glucocorticoïden  $\beta$ -receptoren weer gevoelig kunnen maken voor  $\beta$ -sympathicomimetica [Barnes 1998, Barnes 2007]. De farmacokinetiek van ciclesonide verschilt enigszins van de andere inhalatiecorticosteroïden (ICS), omdat het als inactieve component in de luchtwegen terechtkomt, waar het vervolgens (door esterasen) omgezet wordt in een actieve metaboliet [KNMP 2021, Mutch 2007, Nave 2009].

## Effectiviteit ICS bij astma

Regelmatig gebruik van ICS vermindert bij volwassenen en kinderen met astma de frequentie van de symptomen (en dus de noodzaak voor gebruik van bronchusverwijders), verbetert de kwaliteit van leven en vermindert het risico op ernstige longaanvallen [Juniper 1990, Pauwels 2003, Haahtela 1991, Dutoit 1987, Donahue 1997, Adams 2005, Adams 2001]. Daarbij neemt, door de afname van de ontsteking van de luchtwegen, de bronchiale hyperreactiviteit af en daarmee de verhoogde gevoeligheid op prikkels. Beclometason, budesonide, fluticason(propionaat- en furoaat) en ciclesonide zijn werkzame middelen bij astma.

Er is geen bewijs voor een onderling verschil in effectiviteit [Lasserton 2006, Adams 2007, Manning 2008, Kramer 2013, NHG 2021]. In de cochrane review van Lasserton (9 onderzoeken; n = 1.265; 3 tot 12 weken) werd geen verschil gevonden in effectiviteit (uitkomstmaten: FEV1, kwaliteit van leven), bijwerkingen en klachten tussen beclometason extrafijn en fluticason(propionaat) in equivalente doseringen [Lasserton 2006].

In 2007 is in de Cochrane-review van Adams gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van fluticason(propionaat) in vergelijking met beclomethason en budesonide. Er werden 71 RCT's geïncludeerd (n=14.602) met zowel kinderen als volwassen astmapatiënten. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was matig. Fluticason(propionaat) was iets effectiever vergeleken met budesonide of beclometason, gekeken naar de FEV1 (0,04 l; 95%-BI 0,00 tot 0,07). Uit de Cochrane-review van Manning (21 RCT's, 1.164 kinderen, 5.367 volwassenen) blijkt dat er geen significante verschillen in effectiviteit zijn bij astma tussen ciclesonide en de andere ICS (in equivalente dagdosering) beclometason, budesonide, en fluticason(propionaat). De primaire uitkomstmaten van deze review waren longaanvallen (waarvoor orale corticosteroiden nodig waren) en de longfunctie (FEV1 en PEF). Gegevens over longaanvallen waren echter alleen beschikbaar bij de vergelijking tussen ciclesonide en fluticason(propionaat). Daarbij was geen significant verschil gevonden tussen de ciclesonide groep en de fluticason(propionaat) groep (1:1 dose ratio) (0,88; BI 95% 0,4 -1,95, drie studies, N = 1.537) [Manning 2008].

In de Cochrane-review van Kramer (6 RCT's, 3.256 kinderen tussen 4 en 17 jaar, follow-up 12 weken) werd ciclesonide vergeleken met budesonide en fluticason(propionaat). Er waren geen significante verschillen tussen deze ICS ten aanzien van het effect op astmasymptomen (lage kwaliteit van bewijs) en eveneens niet ten aanzien van longaanvallen (erg lage kwaliteit van bewijs).

De reviewers concludeerden dat, gezien de korte follow-up en de lage kwaliteit van bewijs, lange termijn superioriteitsonderzoeken met ciclesonide nodig zijn om het nut en de veiligheid in vergelijking met andere ICS helder te krijgen [Kramer 2013].

Mogelijk dat extrafijne ICS bij aanvang van de astma-behandeling meer kans geeft op een betere astmacontrole en minder longaanvallen ten opzichte van niet-extrafijne ICS ([van der Molen 2016] [Postma 2017], beiden cohortstudies op basis van PHARMO database). Meer onderzoek is nodig om dit goed te kunnen onderbouwen.

## 'Zo nodig' ICS bij 'zo nodig' SABA

Monotherapie met 'zo nodig' SABA wordt in de NHG-Standaard alleen nog overwogen bij de behandeling van astma bij patiënten met zeer weinig frequente klachten (< 2x / week overdag), bij een onzekere astmadiagnose of als diagnosticum, omdat het bij bestaan van astma onmiddellijk leidt tot klachtenvermindering (zie noot [22] en module 1 van de richtlijn). De GINA adviseert om deze monotherapie over te slaan en om 'zo nodig' ICS in combinatie met 'zo nodig' SABA te gebruiken als formoterol/ICS niet mogelijk is, zoals bij jonge kinderen of wanneer formoterol/ICS niet verkrijgbaar is. De evidence voor 'zo nodig' ICS-gebruik waarop de aanbevelingen in GINA zijn gebaseerd was schaars. Studies bij patiënten, waaronder kinderen in de leeftijd van 6-17 jaar, met milde en/of matige astma toonden aan dat 'zo nodig' beclomethason met SABA even effectief was als dagelijks beclomethason en effectiever dan alleen 'zo nodig' SABA bij het voorkomen van longaanvallen [Papi 2007, Martinez 2011, Sumino 2020]. Meer onderzoek is nodig voor een betere onderbouwing van de effectiviteit.

## 'Zo nodig' formoterol/ICS

Uit een recente Cochrane-review (5 RCT's, 9.657 volwassenen en kinderen boven de 12 jaar; gemiddelde leeftijd 36-43 jaar) blijkt dat 'zo nodig' formoterol/budesonide significant effectiever is in het verminderen van longaanvallen (waarvoor orale corticosteroiden nodig waren) (OR 0,45, 95%-BI 0,34 to 0,60, 2 RCTs, n=2.997 participants, high-certainty evidence), en in het reduceren van de kans op een ziekenhuisopname, dan 'zo nodig' een FABA (fast acting, bèta-agonist, terbutaline of formoterol) (OR 0,35, 95%-BI 0,20 to 0,60, 2 RCTs, n=2.997, low-certainty evidence). Er waren geen significante verschillen ten aanzien van het effect op de longfunctie, kwaliteit van leven en mortaliteit. Er waren ook geen significante verschillen ten aanzien van het effect op longfunctie tussen 'zo nodig' formoterol/budesonide en dagelijks ICS.

Wel is de totale benodigde ICS lager in de formoterol/budesonide groep dan in de ICS-groep (MD -151,mcg/dag, 95% CI -207,94 tot -101,09). De reviewers concludeerden dat verder onderzoek naar het gebruik van 'zo nodig' formoterol/budesonide bij kinderen onder de 12 jaar, het gebruik van andere FABA/ICS-preparaten, en langetermijnresultaten na 52 weken nodig is [Crossingham 2021].

### **Therapietrouw ICS**

Een probleem in de behandeling van astma is de lage therapietrouw van ICS. Dit komt mede omdat, in tegenstelling tot SABA, de patiënt niet meteen effect ondervindt van ICS. De cijfers zijn internationaal laag en afhankelijk van de onderzoeksmethode [GINA 2021]. In een Nederlands onderzoek, uitgevoerd vanuit de openbare apotheek, was 28% van de astmapatiënten therapietrouw op basis van vragenlijsten ingevuld door de patiënt zelf [Steenis 2014]. Op basis van de Nederlandse prescriptiedatabase is 38% van de astmapatiënten therapietrouw [Nivel rapport 2020]. Aandacht in de begeleiding van de patiënt voor het belang van ICS als onderhoudsmedicatie is essentieel (zie noot [15] en noot [6]). 'Zo nodig' formoterol/ICS heeft een prominenter plaats in het nieuwe astmabeleid gekregen (zie module 1 en voorgaande alinea). Bij een vermoeden danwel verwachting van mogelijk therapieontrouw kan gekozen worden voor een behandeling met formoterol/ICS als 'zo nodig' medicatie danwel als 'zo nodig' + onderhoudsmedicatie aanbevolen (zie module 1 en noot LABA).

### **Corticosteroïdresistentie en insensitiviteit**

Niet alle astmapatiënten reageren even goed op een ICS-behandeling. In de literatuur wordt er onderscheid gemaakt tussen resistentie en insensitiviteit. Bij resistentie reageren patiënten helemaal niet op ICS of OCS, terwijl bij insensitiviteit er meer ICS danwel OCS nodig is om hetzelfde effect te bereiken. Uit twee studies lijkt naar voren te komen dat tot 35% van de astmapatiënten die ICS gebruiken, geen verbetering laat zien op de FEV1 of op de bronchiale hyperreactiviteit [Szeffler 2002, Malmstrom 1999]. De astmafenotype lijkt bepalend te zijn voor de effectiviteit van ICS (zie noot [5]). Ook patiënten met astma die (blijven) roken lijken minder gevoelig voor de effecten van ICS [Chalmers 2002, Dijkstra 2006, Tomlinson 2005, Lazarus 2007, Linvingstone 2005, Thomson 2005, Thomson 2007]. Het is nog niet geheel duidelijk wat het werkingsmechanisme is achter deze 'corticosteroïd insensitiviteit' bij rokers, maar mogelijk spelen neutrofiële inflammatie, complexvorming met tabaksdeeltjes en verandering in de farmacodynamiek van de ICS hierbij een rol:

- Telenga et al. onderzochten de ontstekingscellen bij 114 astmapatiënten, onderverdeeld in 30 rokers, 29 ex-rokers en 55 patiënten die nooit gerookt hadden (= niet-rokers). Op baseline hadden ex-rokers en rokers minder eosinofielen in sputum en bloed dan de niet-rokers: hoe hoger het dagelijks aantal gerookte sigaretten, hoe lager het aantal eosinofielen. Het aantal neutrofielen was daarentegen hoger in de groep rokers dan in de groep die nooit gerookt had. Op korte termijn (2 weken ICS-behandeling) hadden de rokers en ex-rokers een mindere respons op ICS dan de niet-rokers, maar na een jaar behandeling was dit verschil verdwenen. De onderzoekers concluderen derhalve dat ICS-behandeling bij astmapatiënten die roken op de lange termijn wel zinvol is. Een andere conclusie is dat op de korte termijn de respons op ICS minder is bij een toegenomen neutrofiële inflammatie [Telenga 2013, Graaf 2013]
- Een klein onderzoek van Invernizzi et al. suggereert dat in de eerste seconden na inhalatie een interactie tussen ICS en de rookdeeltjes plaatsvindt. De ICS-deeltjes vormen complexen met de tabaksrook, waardoor het aantal kleine deeltjes (ICS) afneemt en het aantal grote deeltjes toeneemt. Het mogelijke gevolg hiervan is een afname van de werkzaamheid van ICS [Invernizzi 2009].
- Sigarettenrook veroorzaakt de productie van vrije zuurstofradicalen, ook wel oxidatieve stress genoemd. Door deze oxidatieve stress kan de farmacodynamiek van de ICS veranderen. De vrije radicalen kunnen moleculen in ons lichaam aanvallen. Zo kan de glucocorticoïdreceptor  $\alpha$  beschadigd raken, die verantwoordelijk is voor een goede werking van ICS. De radicalen kunnen tevens inactivatie van Histone Deacetylase 2 (HDAC2) veroorzaken, waardoor de ICS-gevoeligheid kan verminderen [Hoffmann 2016, Henderson 2020, Kobayash 2014, Ito 2001].

### **Contra-indicaties**

ICS zijn gecontraïndiceerd bij een overgevoeligheid voor glucocorticoïden. Terughoudendheid is geboden bij longtuberculose, omdat ICS de symptomen van longtuberculose kunnen maskeren en omdat longtuberculose bij gebruik van ICS weer actief kan worden. Tevens is voorzichtigheid geboden bij longafwijkingen, zoals bronchiëctasieën (blijvende verwijdingen van delen van de luchtwegen (bronchiën) door beschadiging van de bronchuswand) en pneumoconiose (een longaandoening die door de inhalatie van stof wordt veroorzaakt), vanwege het risico op een schimmelinfectie [KNMP 2021].

## Veiligheid/bijwerkingen ICS

Inhalatiecorticosteroiden (ICS) hebben minder frequent en minder ernstige bijwerkingen dan oraal toegediende glucocorticoiden. Aangezien ze vaak voor een lange periode gebruikt worden, zijn er wel zorgen bij patiënten over mogelijke systemische effecten, met name bij kinderen en ouderen [Barnes 1998, Geddes 1992, Nieto 2007]. Het risico op het ontwikkelen van bijwerkingen wordt beïnvloed door verschillende factoren: zoals de hoeveelheid ICS die neerslaat in de mondkeelholte, de hoeveelheid ICS die de longen bereikt (afhankelijk van de inhalatietechniek, inspiratiekracht en type inhalator), de farmacokinetiek, de relatieve sterkte, de dosering, individuele verschillen in reactie op glucocorticoiden en individuele comorbiditeit en omstandigheden (zoals leeftijd, geslacht, roken, calcium- en vitamine D inname en mate van lichamelijke activiteit) [KNMP 2021].

### Lokale bijwerkingen van ICS

Ten gevolge van de lokale neerslag (depositie) van ICS in de mond-/keelholte kunnen lokale bijwerkingen optreden, zoals orofaryngeale candidiasis, faryngitis, heesheid, hoest en verandering van smaak. Het immunosuppressieve effect van ICS draagt bij aan een verhoogd risico op orofaryngeale candidiasis en faryngitis. Daarnaast kunnen SABA en LABA, die in combinatie met ICS bij de behandeling astma kunnen worden ingezet, voor verminderd speekselvloed zorgen. Het is aangetoond dat speeksel een reinigend effect heeft, en vermindering van speekselvloed kan bijdragen aan de toename van plak, cariës en orale faryngeale candidiasis. Tot slot kunnen de lactosedeeftjes in de poederinhalatoren risico geven op cariës. Er zijn meldingen van tanderosie bij gebruik van poederinhalatoren vanwege de lage pH (zie noot [16]). Tezamen met een reductie van speekselvloed bij gecombineerd gebruik met SABA en/of LABA verhoogt dit het risico op tanderosie [Gani 2020].

Er wordt aangenomen dat het spoelen van de mond na het gebruik van een inhalatiecorticosteroïde de kans op schimmelinfecties verlaagt. Het bewijs voor het verlagen van de kans op een schimmelinfectie is echter empirisch en wordt niet ondersteund door onderzoeksgegevens [Levy 2016]. Desalniettemin wordt doorgaans geadviseerd na inhalatie van ICS de mond en keelholte te spoelen met water, en iets te eten en te drinken om bijwerkingen in de mond/keelholte te verminderen of te voorkomen.

Lokale bijwerkingen kunnen een gevolg zijn van een foutieve inhalatietechniek.

Indien de patiënt ondanks een goede inhalatietechniek toch nog bijwerkingen ervaart, kunnen de volgende interventies mogelijk een oplossing bieden: het veranderen van inhalator/toedieningsvorm, gebruik van een voorzetkamer, dosis verlaging van ICS en/of vermindering van de toedieningsfrequentie [Lareb 2006, KNMP 2020a, Gebu 2015, NHg astma 2020, Chmielewska 2015, Tredwin 2005, Cani 2020].

Het switchen van ICS biedt mogelijk ook een oplossing. In de Cochrane-review van Adams is gekeken naar bijwerkingen van fluticason(propionaat) in vergelijking met beclomethason en budesonide. Er waren geen significante verschillen tussen de ICS met betrekking tot de incidentie van heesheid, faryngitis, candidiasis of hoest. Toch concluderen de onderzoekers dat het gebruik van fluticason(propionaat) geassocieerd kan worden met een grotere kans op faryngitis en heesheid dan gebruik van beclomethason of budesonide [Adams 2007].

In een Cochrane-review uit 2008 (21 trials, n=7.243 astmapatiënten, volwassenen en kinderen) werden de effectiviteit en bijwerkingen van ciclesonide vergeleken met beclomethason, budesonide en fluticason(propionaat). De doseringen van ciclesonide waren ofwel equivalent aan of lager dan die van de andere ICS. In vergelijking met beclomethason en budesonide kwamen candidiasis, faryngitis, heesheid en andere lokale bijwerkingen even vaak voor bij ciclesonidegebruik. Afgezien van het minder vaak voorkomen van candidiasis bij ciclesonide ten opzichte van fluticasongebruik (RR=0,24; 95%-BI: 0,10-0,58), kwamen de overige lokale bijwerkingen even vaak voor [Manning 2008]. Dit laatste is ook af te leiden uit het RCT- onderzoek van Van der Molen et al waarin de door de patiënt gerapporteerde bijwerkingen over respectievelijk ciclesonide en fluticason(propionaat) zijn vergeleken. Met name in hoge doseringen lijkt fluticason een hoger risico te geven dan ciclesonide op orofaryngeale bijwerkingen [Van der Molen 2012]. Dit komt mogelijk doordat fluticason een hoge affiniteit voor een glucocorticoïd receptor heeft, waardoor de lokale immunrespons sterker wordt geremd dan ICS die minder potent zijn, zoals beclomethason en budesonide, of ICS die inactief zijn als pro-drug zoals ciclesonide.

In 2013 is een Cochrane-review uitgevoerd naar de effectiviteit en bijwerkingen van budesonide, ciclesonide en fluticason(propionaat) bij kinderen met astma. Er werden 6 RCT's geïncludeerd met in totaal 3.256 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar oud (follow-up 12 weken). In de studies werden geen verschillen gevonden ten aanzien van bijwerkingen tussen de verschillende ICS, maar de

kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. De claim dat de prodrug ciclesonide minder bijwerkingen zou veroorzaken, omdat het pas in de longen omgezet wordt in de actieve vorm, kon niet onderbouwd worden door deze review [Kramer 2013]. Logopedie kan ook worden overwogen bij heesheid en andere stem- of ademhalingsproblemen [richtlijnen NVLA].

Conclusies lokale bijwerkingen:

- Gebruik van ICS kan lokale bijwerkingen geven, zoals heesheid, candidiasis, cariës, faryngitis en verandering van smaak.
- Diverse maatregelen kunnen genomen worden om het optreden van lokale bijwerkingen bij ICS-gebruik te voorkomen of te verminderen, zoals mondspoelen, verandering van toedieningsvorm, switchen of dosisverlaging van ICS.
- Er zijn onvoldoende gegevens om een gedegen uitspraak te kunnen doen over verschillen in lokale bijwerkingen van de verschillende ICS. Fluticason(propionaat) lijkt een hoger risico te geven ten opzichte van andere ICS.

### **Systemische bijwerkingen van ICS**

Via twee routes kunnen ICS systemische bijwerkingen geven. In de eerste plaats wordt het gedeelte van de ICS, dat neerslaat in de mond/keelholte, ingeslikt en vervolgens geabsorbeerd in het maagdarmkanaal. Hierna ondergaat het geneesmiddel het 'first-pass'-metabolisme in de lever, en wordt het merendeel van het geneesmiddel omgezet in een inactieve vorm om uitgescheiden te worden. Het overgebleven deel komt in de circulatie en kan zodoende bijdragen aan systemische bijwerkingen. In de tweede plaats kan het gedeelte van het ICS dat in de longen terechtkomt direct in de circulatie worden opgenomen, omdat het geen first-pass-effect ondergaat. Hierdoor kan de fractie die via de longen geabsorbeerd wordt dus – relatief – een grotere systemische impact hebben [Johnson 1996, Derendorf 2006, Kelly 2009]. Het gebruik van ICS wordt geassocieerd met verschillende systemische bijwerkingen, zoals groeivertraging, osteoporose, adrenerge insufficiëntie en effecten op huid en ogen. In onderstaande tekst zal dieper op deze verschillende bijwerkingen worden ingegaan. Op basis van de farmacodynamiek wordt niet verwacht dat tussen de ICS veel verschillen zullen zijn in systemische bijwerkingen. De gekozen equivalente doseringen (gebaseerd op affiniteit voor de glucocorticoidreceptoren) van de verschillende ICS zorgen voor gelijkwaardige effectiviteit in de longen. Omdat alle ICS zeer snel gemetaboliseerd worden, is het niet aannemelijk dat er verschillen in systemische effecten zullen zijn.

### **Pneumonie**

De relatie tussen ICS-gebruik en een verhoogd risico op pneumonie is met name onderzocht onder populaties met COPD [Kew 2014]. Onder astmapatiënten zijn aanzienlijk minder onderzoeken verricht op dit terrein. De systematische review en meta-analyse van Bansal laat juist een associatie zien tussen ICS en een verlaagd risico op pneumonie. Echter, observationele studies laten in dezelfde patiëntenpopulatie weer een hogere risico zien. Meer onderzoek is nodig om het verband tussen ICS-gebruik en pneumonie bij astmapatiënten aan te tonen [Bansal 2015].

### **Groeivertraging**

Het gebruik van ICS wordt vaak geassocieerd met een vertraging van de groei bij kinderen. ICS-gebruik is echter niet de enige factor die hierbij een rol kan spelen. Het hebben van de chronische aandoening astma wordt, onafhankelijk van de behandeling, eveneens geassocieerd met een afname van de groeisnelheid. De mate waarin lijkt samen te hangen met de ernst van de aandoening [Wolthers 1991] [Loke 2015]. Daartegenover wordt de aandoening astma ook geassocieerd met een uitstel van de aanvang van de puberteit, waardoor kinderen met astma langer zouden kunnen doorgroeien [Pedersen 2001]. In een Cochrane-review (25 RCT's, n=8.471 kinderen met mild-matig astma) werd de invloed van laag tot gemiddeld gedoseerde ICS (beclomethason dipropionaat, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticason(propionaat) en mometason) op de lengtegroei beoordeeld. De ICS werden gedurende periodes van 3 maanden tot 6 jaar toegediend. Uit de resultaten bleek dat regelmatig gebruik van ICS bij lage of gemiddelde dagdoseringen geassocieerd werd met een gemiddelde afname van de groeisnelheid van 0,48 cm per jaar (95%-BI: -0,65 tot -0,30 cm) en een gemiddeld verschil van -0,61 cm in lengte na 1 jaar behandeling (95%-BI: -0,83 tot -0,38 cm). Deze ICS-geïnduceerde groeifafname leek maximaal te zijn in het eerste jaar van gebruik en minder sterk in de jaren daarna [Zhang 2014].

In een andere Cochrane-review (10 RCT's, n=3.396 prepuberale kinderen met mild-matig astma) werd het effect van een toenemende dosering van ICS op de lengtegroei beoordeeld. De ICS betroffen HFA (hydrofluoroalkaan) -beclomethason of het equivalent in dagdoseringen van laag (50 tot 100 microgram) tot gemiddeld (200 microgram). De groep met de hogere doseringen bleek een klein, maar significant lagere groeisnelheid te hebben na 12 maanden (gemiddeld verschil 0,20 cm/jaar, 95%-BI: 0,02-0,39) [Pruteanu 2014].

In de Childhood Asthma Management Program (CAMP)-studie werd onder 1.041 kinderen in de leeftijd van 5 tot 12 jaar de lengtegroei onderzocht.

De kinderen werden gerandomiseerd toegewezen aan het inhaleren van budesonide of nedocromil of placebo, gedurende 4 tot 6 jaar. In de budesonidegroep werd in het eerste jaar van toediening een reductie in groeisnelheid opgemerkt, maar aan het eind van de studie waren de groeisnelheden gelijk in alle groepen. In vergelijking met de placebogroep had de budesonidegroep gemiddeld een 1,1 cm lagere toename in lengte aan het eind van de studie [CAMP 2000].

In een follow-up van de CAMP-trial werd de volwassen lengte bij 943 van de oorspronkelijke 1.021 deelnemers bepaald op de leeftijd van 24,9 ( $\pm$  2,7) jaar. Na correctie voor demografische factoren en ernst van de astma bleek de gemiddelde volwassen lengte in de budesonidegroep 1,2 cm (95%-BI: -1,9 tot -0,5 cm) lager te zijn dan in de placebogroep. Kinderen die in de leeftijd van 5 tot 8 jaar gestart waren met budesonide bereikten gemiddeld een volwassen lengte die 1,9 cm (95%-BI: -3,2 tot -0,6cm) lager was dan de placebo; de groep die in de leeftijd van 9 tot 13 jaar gestart waren met budesonide bereikten gemiddeld een volwassen lengte die 0,5 cm (95%-BI: -1,7 tot -0,6 cm) lager was. Tussen de placebo- en de nedocromilgroep was er geen significant verschil in lengte [Kelly 2012].

In een andere kleine prospectieve studie onder 142 kinderen met astma werd het effect van inhalatie van budesonide op de lengte onderzocht. De behandelingsduur met de ICS budesonide varieerde van 3 tot 13 jaar. Uit de resultaten bleek dat de behandelde kinderen dezelfde volwassen lengte bereikten als hun 'gezonde' broertje of zusje, en als de controlegroep van kinderen met astma die geen budesonide gebruikten hadden [Agertoft 2000].

Uit een Nederlands prospectief cohortonderzoek onder 99 kinderen, van 2 tot 13 jaar, die al minimaal 3 maanden fluticason(propionaat) gebruikten en dit gedurende 1 jaar continueerden, blijkt geen klinisch relevant effect op de lengtegroei van deze populatie. De onderzoekers maten gedurende een jaar bij elk polibezoek de lengte en konden – via elektronische monitoring van de therapietrouw – de cumulatieve dosis fluticason(propionaat) berekenen. Er bleek een zwak lineair verband te zijn tussen de cumulatieve dosis fluticason(propionaat) en de groeisnelheid: voor elke extra mg fluticason(propionaat) was de groeisnelheid 0,003 standaarddeviaties lager (95%-BI: -0,006 – -0,001). Dit effect leek echter niet klinisch relevant. Bovendien kon slechts 7,1% van de variatie in groeisnelheid door fluticason(propionaat) worden verklaard. Na correctie voor leeftijd en geslacht verdween de significantie; het meewegen van effecten van nasale corticosteroiden en prednisolonkuren verzwakte het verband verder. De studie was opgezet om de relatie tussen de cumulatieve dosis ICS en lengtegroei te onderzoeken, omdat de veronderstelling bestond dat een afname van de invloed op de lengtegroei – na 1 jaar ICS-gebruik – te maken zou hebben met een verminderde therapietrouw (na 1 jaar). De onderzoekers concluderen dat deze veronderstelling verworpen kan worden, omdat bij goede therapietrouw van ICS ook geen klinisch relevant effect op de lengtegroei werd waargenomen [Wardenier 2015].

### Conclusies groeivertraging:

- Regelmatig gebruik van ICS (laag tot gemiddelde dagdosering) wordt geassocieerd met een geringe afname van de groeisnelheid, met name in het eerste jaar van de behandeling. Het gebruik van hogere doseringen ICS wordt geassocieerd met een sterkere afname van de groeisnelheid dan het gebruik van lagere doseringen.
- De invloed van ICS-gebruik op de lengtegroei lijkt niet klinisch relevant te zijn.
- Het uiteindelijke effect op de eindlengte op volwassen leeftijd lijkt vooralsnog gering te zijn en binnen de normale range te vallen. De chronische aandoening astma kan eveneens van invloed zijn op de lengtegroei.
- Er is meer onderzoek nodig om te kunnen bepalen of de verschillende ICS een verschillend effect hebben op de groeisnelheid en op de lengte op volwassen leeftijd. Ook de invloeden van verschillende dagdoseringen ICS, typen inhalatie-'device', mate van therapietrouw en de leeftijd van de kinderen dienen nog nader onderzocht te worden.
- Het lijkt verstandig te streven naar de laagst mogelijke effectieve ICS onderhoudsdosering bij kinderen.

### Osteoporose

Onderzoeken ten aanzien van het gebruik van ICS en het risico op osteoporose en fracturen blijken conflicterende resultaten te hebben. In een aantal prospectieve studies en meta-analyses onder astma- en COPD-patiënten werd geen associatie gevonden tussen ICS-gebruik en de afname van botdichtheid of een verhoogd risico op fracturen [Drummond 2008, Hughes 1999, Jones 2002, Loke 2014, Matsumoto 2001, Suissa 2004, Tattersfield 2001, Vries 2007, Yang 2012].

Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de duur van de follow-up en de omvang van deze studies onvoldoende was om een effect te detecteren, omdat veranderingen in botmassa jaren nodig hebben om zich te ontwikkelen. Daarnaast kan bij patiënten met een luchtwegaandoening de botdichtheid tevens beïnvloed worden door factoren zoals roken en de mate van beweging/activiteit.

Uit de meerderheid van de studies blijkt dat bij ICS-doseringen die equivalent zijn aan een dagdosis van 800 mcg budesonide (DPI) of lager, er een minimaal effect is op het fractuurrisico. Hogere dagdoseringen worden geassocieerd met een versnelde afname in botdichtheid en een verhoogd risico op fracturen [Barnes 2007, Fujita 2001, Hubbard 2002, Ip 1994, Israel 2001, Kelly 2008, LHSR 2000, Loke 2011, Mattishent 2014, Richy 2003, Scanlon 2004, Wong 2000]. Onder postmenopauzale vrouwen blijkt het effect van ICS op de botdichtheid meer prominent aanwezig te zijn dan bij premenopauzale vrouwen [Fujita 2001].

In een cohortstudie onder 1.671 patiënten met astma of COPD (gemiddelde leeftijd 80,6 jaar) is onderzocht in hoeverre het risico op fracturen gerelateerd is aan het gebruik van inhalatiecorticosteroiden of andere factoren, zoals de ernst van de luchtwegobstructie. Gedurende de follow-up periode (gemiddeld 9,4 jaar) ontvingen 982 patiënten (59%) een voorschrift voor een ICS (beclomethason, budesonide en fluticason(propionaat)) en kregen 187 patiënten een fractuur. Na correctie voor de invloeden van leeftijd en geslacht, werd gevonden dat een toename van het fractuurrisico gerelateerd was aan (hogere) doses ICS. De resultaten bleven gelijk na correctie voor blootstelling aan orale corticosteroiden, diagnose luchtwegobstructie, fracturen in de historie en gebruik van luchtwegverwijders. De onderzoekers concludeerden dat het gebruik van ICS een onafhankelijke risicofactor voor fracturen is [Hubbard 2006]. Bij kinderen is aangetoond dat er een dosisafhankelijk afname in botvorming is bij gebruik van ICS. Deze afname werd gemeten met behulp van markers die gevoelig zijn voor botmetabolisme, zoals bot alkalische fosfatase, osteocalcine en carboxypeptide [Sorva 1992, Meeran 1995]. Het is niet duidelijk of kinderen extra gevoelig zijn voor ICS-geïnduceerde osteopenie, maar geadviseerd kan worden om de ICS-dosering zo laag mogelijk te houden.

#### **Conclusie osteoporose:**

- Hoge doseringen ICS worden geassocieerd met een versnelde afname van botdichtheid en een verhoogde kans op fracturen.
- Er dient nog meer onderzoek gedaan te worden om de exacte risico's van gebruik van (de verschillende) ICS op osteoporose en fracturen in kaart te brengen. Derhalve worden bij langdurig gebruik van ICS geen specifieke diagnostiek of therapie met betrekking tot osteoporose aanbevolen.

#### **Onderdrukking bijnierschors**

ICS zijn een vorm van exogene glucocorticoïden en kunnen hierdoor de endogene productie van glucocorticoïden onderdrukken (= adrenale suppressie). Als gevolg hiervan kan stoppen met ICS, dosisverlaging of verandering van type ICS aanleiding geven tot (symptomen) van adrenerge insufficiëntie. De meestvoorkomende klachten bij adrenerge insufficiëntie zijn chronische moeheid, (spier)zwakte, geregeld braken, verlies van eetlust, gewichtsverlies zonder dieet, hypoglykemie, hitte-intolerantie en buikpijn. Toch leidt adrenerge insufficiëntie zeer zelden tot acute bijnierschorsinsufficiëntie. Echter, gecombineerd met fysiologisch stressvolle situaties – zoals bij een operatie, verwonding, systemische infectie of dehydratie – kan een acute verslechtering van de adrenerge insufficiëntie optreden en leiden tot levensbedreigende situaties, zoals cardiovasculaire collaps, myocard falen of overweldigende sepsis.

Gevallen van adrenale insufficiëntie bij gebruikers van ICS worden geregeld gemeld in de literatuur, met name bij kinderen en bij gebruikers van zeer hoge doses ICS. Hierbij gaat het vaak om het ICS fluticason(propionaat), dat de langste halfwaardetijd heeft van alle inhalatiecorticosteroiden. Fluticason(propionaat) in doseringen hoger dan 500 mcg/dag geeft een sterkere onderdrukking van de hypofyse-bijnier-as dan de andere ICS (beclomethason en budesonide). Ciclesonide lijkt daarentegen geen significante onderdrukking van de cortisolspiegels te geven.

Het absolute risico op adrenale insufficiëntie is echter zeer laag en de hoogte van dit risico wordt in sterke mate beïnvloed door de – cumulatieve – effecten van systemische corticosteroidbehandeling; astmapatiënten die hoge doses ICS gebruiken, blijken in de praktijk ook vaak orale corticosteroidstootkuren nodig te hebben. Hierdoor neemt de kans op adrenale insufficiëntie toe.

Aangezien adrenale suppressie bij astmapatiënten een ernstige complicatie kan geven, is het belangrijk om alert te zijn op signalen en symptomen van adrenerge insufficiëntie bij gebruikers van hoge doses ICS [KNMP 2020a, Kowalski 2016, Iapi 2013, Molimard 2008, Schwartz 2012, Sannarangappa 2014, Watkins 2013].

#### **Conclusies onderdrukking bijnierschors**

- Er zijn associaties dat het gebruik van hoge doses ICS het risico op adrenerge insufficiëntie verhoogt.
- De meeste meldingen van adrenerge insufficiëntie betreffen het ICS fluticason(propionaat), in doseringen hoger dan 500 mcg/dag.

- Het absolute risico op adrenerge insufficiëntie is echter laag en wordt mede beïnvloed door cumulatieve effecten van orale (systemische) corticosteroïdbehandeling. Aangezien gebruikers van hoge doses ICS ook geregeld stootkuren orale corticosteroïden blijken te gebruiken, loopt deze groep extra risico op adrenerge insufficiëntie.
- Het is daarom belangrijk om alert te zijn op signalen en symptomen van adrenerge insufficiëntie bij gebruikers van hoge doses ICS, met name bij fysiologisch stressvolle situaties (zoals operaties, systemische infecties, verwonding en dehydratie).

### Oculaire effecten

Het gebruik van ICS kan leiden tot een verhoging van de intra-oculaire druk en kan de vorming van cataract vergemakkelijken. De omvang van deze bijwerkingen lijkt echter gering te zijn. Prospectieve studies zijn nodig om deze effecten beter te definiëren [Garbe 1997, Garbe 1998, Mitchell 1999, Gonzalez 2010, Cumming 1997, Pelkonen 2008, Simons 1993, Smeeth 2003, Wang 2009]. Totdat deze risico's goed in kaart gebracht zijn, lijkt het verstandig om volwassenen die jarenlang ICS krijgen regelmatig te controleren op deze mogelijke complicaties.

### Huid

Er zijn meldingen dat het gebruik van hoge doseringen ICS, vooral bij ouderen, kan leiden tot gemakkelijke beschadiging en bloeditstoringen van de huid. In hoeverre in deze gevallen tevens (stootkuren van) orale glucocorticoïd gebruikt werden is onduidelijk. Bij kinderen zijn er geen meldingen van deze bijwerking [Capewell 1990, Roy 1996].

Om definitief te kunnen bepalen of ICS invloed hebben op de huid zijn er langdurige prospectieve studies met objectieve metingen van de huiddikte nodig.

### Conclusies noot ICS:

- Bij de medicamenteuze behandeling van astma zijn inhalatiecorticosteroïden (ICS) het fundament van de behandeling, zowel bij volwassenen als kinderen. Door hun anti-inflammatoire werking verminderen ze de astmasymptomen (en aldus het gebruik van 'zo nodig' medicatie) en het risico op longaanvallen, en verbeteren ze de longfunctie en de kwaliteit van leven.
- ICS lijken minder werkzaam te zijn bij astmapatiënten die (blijven) roken; mogelijk spelen zowel complexvorming met tabaksdeeltjes, een toegenomen neutrofiële inflammatie als verandering in de farmacodynamiek van de ICS hierbij een rol.
- Tussen de verschillende ICS (in equivalente dagdosering) zijn er geen significante verschillen in effectiviteit.
- Het individuele risico op systemische bijwerkingen ten gevolge van ICS-gebruik is afhankelijk van de cumulatieve dosis, het inhalatieafgiftesysteem, individuele verschillen in respons op glucocorticoïden, en de mate van absorptie op verschillende 'plekken' (zoals longen versus gastro-intestinaal).
- Het risico tussen ICS-gebruik en pneumonie is aangetoond bij COPD-patiënten. Bij astmapatiënten is dit nog onvoldoende onderzocht.
- Regelmatig gebruik van ICS wordt bij kinderen geassocieerd met een geringe afname van de groeisnelheid, met name in het eerste jaar van de behandeling. Het uiteindelijke effect op de eindlengte op volwassen leeftijd lijkt vooralsnog gering te zijn en binnen de normale range te vallen.
- Hoge doseringen ICS worden geassocieerd met een versnelde afname van botdichtheid en een verhoogde kans op fracturen. Vooralsnog is er geen noodzaak om specifieke diagnostiek of behandeling van osteoporose uit te voeren bij langdurig gebruik van ICS.
- Het is belangrijk om alert te zijn op signalen en symptomen van adrenerge insufficiëntie bij gebruikers van hoge doses ICS, vooral bij fysiologisch stressvolle situaties (zoals operaties, systemische infecties en dehydratie).
- Bij langdurig ICS-gebruik lijkt het verstandig om periodiek oogheelkundig onderzoek uit te voeren naar glaucoom en cataract.
- Om het risico op (lokale en systemische) bijwerkingen van ICS te minimaliseren is het raadzaam om:
  - de onderhoudsdosering zo laag als mogelijk te 'houden';
  - aandacht te besteden aan de therapietrouw;
  - de inhalatietechniek te (blijven) controleren;
  - de inhalatietoedienvorm te optimaliseren;
  - te adviseren om mond en keel te spoelen na inhalatie ICS;
  - regelmatig te evalueren of er condities, prikkels danwel factoren zijn die astmasymptomen kunnen verergeren.



## 24. LANGWERKENDE BRONCHUSVERWIJDERS (LABA)

Een LABA kan worden toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling als de astmacontrole onvoldoende onder controle is met een ICS. LABA kan toegevoegd worden als losse inhalator naast de ICS of in combinatie met een ICS in één inhalator (combinatie-inhalator). In Nederland zijn formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol en vilanterol verkrijgbaar als langwerkende bèta-2-sympathomimetica, aangeduid als LABA (long-acting-beta-2-agonists). Formoterol, salmeterol en vilanterol zijn geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma. Indacaterol en olodaterol zijn alleen geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van COPD. Vilanterol is alleen verkrijgbaar in een inhalator gecombineerd met een ICS (vilanterol/fluticasonfuoraat), in een inhalator gecombineerd met een parasymphaticolyticum (vilanterol/umeclidinium), of in een inhalator met alle drie de geneesmiddelen (vilanterol/fluticasonfuoraat/umeclidinium). Alleen de combinatie vilanterol/fluticasonfuoraat is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma.

Na inhalatie stimuleren LABA de bèta-2-receptoren in de longen, met als gevolg relaxatie van de tracheale en bronchiale spieren. Ze geven geen vermindering van de hyperreactiviteit zoals de inhalatiecorticosteroïden. Na inhalatie treedt bij formoterol de werking na 1 tot 3 minuten in en is het effect maximaal na 2 uur. Bij salmeterol treedt de werking 10-20 minuten na inhalatie in en bij vilanterol circa 15 minuten na inhalatie. Salmeterol en formoterol hebben een werkingsduur van circa 12 uur en worden doorgaans tweemaal daags toegepast. De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van salmeterol is 5 tot 6 uur, van formoterol is dat 10 uur. Vilanterol heeft een halfwaardetijd van 16 uur en wordt, als combinatiepreparaat met fluticasonfuoraat, eenmaal daags toegepast bij astmapatiënten [KNMP 2021].

Door de snelle werking van formoterol kan deze ook als 'zo nodig' medicatie ingezet worden ter voorkoming van astmaklachten bij inspanning of bij kou. Formoterol is even effectief in de verlichting van klachten als een SABA [Welsh 2010]. Formoterol is tevens geregistreerd voor de profylaxe van inspannings- of door kou geïnduceerd astma. Formoterol gecombineerd met beclomethason of budesonide in één inhalator is geregistreerd voor 'zo nodig' gebruik als onderhoudsbehandeling bij astma [KNMP 2021]

### Effectiviteit

In de onderhoudsbehandeling van astma is er geen plek voor monotherapie met een LABA. LABA wordt in de medicamenteuze behandeling van astma alleen gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen. Volgens de Nederlandse en internationale behandelrichtlijnen wordt LABA altijd gecombineerd met een inhalatiecorticosteroid (ICS).

LABA per inhalatie verbetert de longfunctie, de astmacontrole en de kwaliteit van leven van astmapatiënten. LABA verlaagt het risico op ernstige longaanvallen met 15%-45% in vergelijking met 'zo nodig' SABA [Tattersfield 2001a, Pauwels 2003a, Rabe 2006]. Maar een onderhoudsbehandeling met alleen een LABA is geassocieerd met meer ernstige bijwerkingen, meer longaanvallen en meer astmagerelateerde sterfte [Lazarus 2001, Lemanske 2001, Mc Mahon 2011, Nelson 2006, GINA 2019, NHG 2020].

### Effectiviteit formoterol + ICS 'zo nodig'

'Zo nodig' formoterol met ICS kan worden overwogen als stap 1 van de astmabehandeling (zie module 1). De internationale richtlijn GINA geeft de voorkeur aan formoterol/ICS boven 'zo nodig' SABA. De redenen voor deze aanbevelingen zijn:

- Patiënten met episodische klachten met alleen SABA-gebruik kunnen overlijden aan een astma-aanval [Dusser 2007].
- Therapietrouw van ICS bij milde klachten is erg laag [NIVEL 2020] (zie noot [23]).
- In klinische studies is een reductie in longaanvallen waargenomen bij de 'zo nodig' formoterol/ICS-gebruikers ten opzichte van ICS onderhoudstherapie en van SABA 'zo nodig' (zie hieronder voor meer informatie over de onderzoeksresultaten).
- Voor eenduidige heldere advisering aan de patiënt. Voor een patiënt kan het verwarrend zijn om eerst het advies te krijgen bij de SABA om deze alleen te gebruiken bij klachten, en later het advies te krijgen bij de ICS om deze altijd iedere dag te gebruiken, ook als er geen klachten zijn [GINA 2021] (zie noot [22]).

### Formoterol+ICS 'zo nodig' versus SABA

De onderbouwing van het 'zo nodig' gebruik van formoterol/ICS komt van een aantal studies met lage dosering budesonide, gecombineerd met formoterol in één inhalator. In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met astmapatiënten met milde klachten ( $n=675$ ) werd de combinatie budesonide/formoterol onder andere vergeleken met 'zo nodig' SABA (albuterol).

Het aantal ernstige longaanvallen was lager in de budesonide-formoterol groep dan de albuterol groep (9 vs 23; RR 0,40; 95%-BI 0,18-0,86). Tevens was een reductie van 64% in ernstige longaanvallen gezien [Beasley 2019].

### **Formoterol+ICS 'zo nodig' versus dagelijks ICS**

Twee dubbelblind gerandomiseerde studies met astmapatiënten met milde klachten lieten zien dat 'zo nodig' formoterol/budesonide even effectief was als dagelijks ICS. De studie van Bateman liet zien dat budesonide/formoterol groep een vergelijkbaar effect heeft op het aantal ernstige longaanvallen: 0,11 (95%CI 0,1-0,13) versus 0,12 (95%-BI, 0,10-0,14; n=2.089 en n= 2.087 respectievelijk) [Bateman 2018]. Ook de studie van O'Byrne liet geen significant verschil zien tussen de budesonide/formoterol groep (n=1277) en de budesonide groep (n=1.282): rate ratio 0,83 (95%-BI, 0,59-1,16) [O'Byrne 2018, Bateman 2018]. In twee open label gecontroleerd en gerandomiseerde onderzoeken bij astmapatiënten met milde klachten werd ook 'zo nodig' formoterol/budesonide met dagelijks ICS vergeleken. De opzet van deze studies benadert meer de dagelijkse praktijk. In deze studies bleek de combinatie formoterol/budesonide effectiever dan dagelijks ICS-gebruik in de reductie van het aantal ernstige longaanvallen (9 vs 21; RR 0,44; 95%-BI, 0,20- 0,96, Beasley 2019) en (absolute rate 0.119 vs -.172; relative rate 0.69, 95%-BI 0,48-1,00; p=0.049, Hardy 2019). In alle vier de studies was de gebruikte dosering van budesonide in combinatie met formoterol lager dan de gemiddelde dagelijkse dosering ICS in de controlegroepen. De maximale aanbevolen dagdosering van formoterol in de formoterol/budesonide inhalator is 72 microgram formoterol [KNMP 2021]. Deze maximale dagdosering werd in deze onderzoeken maar zelden gezien. De meeste patiënten in deze studies gebruikten de combinatie 3 tot 4 keer per week.

### **Formoterol+ICS 'zo nodig' bij inspanningsastma**

Het vóór de inspanning gebruiken van formoterol/ICS bij patiënten met milde klachten is onderzocht in een 6 weken durende studie, waarbij formoterol/budesonide werd geïnhaleerd voorafgaand aan de inspanning en om astmaklachten te verminderen [Lazarinis 2014]. Deze combinatie was even effectief als SABA met dagelijks ICS-dosering. De onderzoekers suggereren dat bij patiënten met milde astmaklachten en/of inspanningsgerelateerde klachten die vaak sporten en weerstand hebben tegen dagelijks gebruik van een ICS, formoterol/ICS als alternatief te overwegen is. Het bewijs voor deze toepassing is beperkt en meer onderzoek is nodig om dit te onderbouwen, maar formoterol/ICS is te overwegen als de astmaklachten mild zijn en de therapietrouw een probleem is. De gepubliceerde onderzoeken met 'zo nodig' gebruik van een combinatie-inhalator formoterol/ICS zijn allen uitgevoerd met een lage dosering budesonide/formoterol. Het is aannemelijk dat de combinatie beclomethason/formoterol even effectief is [Adams 2002] en ook als 'zo nodig' medicatie kan worden toegepast.

### **Effectiviteit LABA+ICS als onderhoudsbehandeling**

#### ***Formoterol+ICS versus ICS dosisverhoging***

Een belangrijke afweging is of het zinvoller is om LABA toe te voegen aan een ICS-behandeling of om de dosering van ICS te verhogen (bij astmapatiënten die hun astma niet onder controle hebben). In een Cochrane-review uit 2005 (10 RCT's) werd deze vraag nader onderzocht bij volwassenen en kinderen met chronisch astma. Patiënten die hoog gedoseerde ICS kregen, werden vergeleken met patiënten die laag gedoseerde ICS in combinatie met LABA kregen. Uit de resultaten bleek dat het toevoegen van LABA een 37-60% dosisreductie van het ICS toestond, zonder afname van de astmacontrole. Dit wordt ook wel het 'glucocorticoïd sparend effect' genoemd [Gibson 2005]. Dezelfde vraagstelling is onderzocht in een Cochrane-review uit 2010: er werden 48 RCT's geïnccludeerd (1.155 kinderen en 14.000 volwassenen), waarbij de combinatie van salmeterol of formoterol met beclomethason (gemiddeld 400 mcg/dag of equivalenten) vergeleken werd met monotherapie beclomethason (gemiddeld 1000 mcg/dag of equivalenten). Uit de resultaten bleek dat er bij volwassenen en adolescenten een bescheiden afname van het risico op longaanvallen was bij gebruik van LABA+ICS versus ophoging van de ICS-dosis: het risico nam af van 11,4% naar 10% (NNT=73, mediane studieduur = 12 weken). Tevens gaf de combinatie van ICS/LABA een bescheiden verbetering van de longfunctie en de symptomen, in vergelijking met de hogere doses ICS. Ondanks geen significant verschil ten aanzien van bijwerkingen in het algemeen, was er wel een toename in tremor risico (RR=1,84; 95%-BI: 1,20-2,82) maar een lager risico op orale candidiasis (RR=0,58;95%-BI:0,40-0,86) in de ICS/LABA-groep versus de ICS-groep [Ducharme 2010].

### **Formoterol+ICS in één device als 'zo nodig' en onderhoudsbehandeling**

In stap 3 en 4 van de astmabehandeling wordt een onderhoudsbehandeling aanbevolen met ICS en LABA in één inhalator. Deze combinatie van ICS + LABA in één device is onderzocht voor verschillende combinaties en geeft verbetering van de longfunctie en symptoomcontrole, en verlaagt het risico op ernstige longaanvallen in vergelijking met ICS alleen [Cates 2018, Busse 2018, Peters 2016, Stempel 2016].

### **Formoterol+ICS in één device als 'zo nodig' en onderhoudsbehandeling versus hogere dosering ICS**

De effectiviteit van de combinatie lage dosis budesonide/formoterol en lage dosis beclomethason/formoterol is onderzocht bij volwassenen en adolescenten met één of meer longaanvallen in het jaar voorafgaand aan de inclusie.

In deze interventiegroepen kregen de astmapatiënten daarnaast het advies om de ICS/formoterol-inhalator ook te gebruiken bij klachten, te gebruiken als 'zo nodig' of als aanvalsmedicatie. De patiënten die deze behandeling kregen, hadden minder longaanvallen en vergelijkbare astmasymptoomcontrole met de ICS/LABA combinatie, in vergelijking met de groep die een hogere dosering ICS in combinatie met 'zo nodig' SABA gebruikten [Cates 2013, Kew 2013, Papi 2013, Patel 2013b, Bateman 2011, Jorup 2018].

### **Fluticasonfuoraat/vilanterol**

Sinds 2013 is in Nederland de vaste combinatie fluticasonfuoraat/vilanterol verkrijgbaar die, in tegenstelling tot de andere ICS/LABA-combinaties, eenmaal daags gedoseerd kan worden. De effectiviteit van de combinatie fluticasonfuoraat/vilanterol is onderzocht in een groot gecontroleerd praktijkonderzoek vergeleken met gebruikelijke zorg. In dit onderzoek werd wel een verbetering gezien in de controle van de astmasymptomen bij het gebruik van fluticasonfuoraat/vilanterol ten opzichte van gebruikelijke zorg (verschil in toegenomen ACT score van 1,6 (95%-BI 1,3-2,0;  $p < 0,0001$ ), maar geen effect op het risico op longaanvallen [Woodcock 2017]. In een review uit 2015 is de effectiviteit en veiligheid van deze combinatie nader beoordeeld. Hieruit blijkt dat in phase-III-trials met adolescenten en volwassenen, waarbij de astma niet onder controle was met ICS of ICS/LABA, de eenmaal daagse toediening van fluticasonfuoraat/vilanterol (100/25 of 200/25 microgram) een significante verbetering van de longfunctie gaf, in vergelijking met placebo of equivalente doseringen van fluticasonfuoraat of -propionaat [Bernstein 2015]. In een ander onderzoek van Bernstein bleek eenmaal daags fluticasonfuoraat/vilanterol 100/25 microgram even effectief te zijn als tweemaal daags fluticasonpropionate/salmeterol 250/50 microgram, ten aanzien van verbetering van de longfunctie en – significante – reductie van ernstige longaanvallen in vergelijking met monotherapie fluticasonfuoraat [Bernstein 2018].

Een andere review – uit 2016 – ten aanzien van fluticasonfuoraat/vilanterol (100/25 microgram) komt eveneens tot de conclusie dat deze eenmaal daagse combinatie effectief is met betrekking tot de longfunctie, het aantal longaanvallen vermindert en goed verdragen wordt door patiënten met persistent astma [Albertson 2016]. Er zijn nog geen onderzoeken bekend van deze combinatie bij kinderen met astma.

### **LABA/ICS bij kinderen**

Op het moment van schrijven is de NHG-Standaard Astma bij kinderen en de NVK-richtlijn Astma in herziening. Mogelijk krijgt de combinatie-inhalator ICS/LABA een prominentere plek in de eerste en tweedelijns astmazorg in Nederland. Echter, de GINA hanteert eenzelfde beleid voor volwassenen als voor kinderen van 12 jaar en ouder. De verwachting is dat dit niet geheel wordt overgenomen in de herziening, omdat de evidence voor het nieuwe GINA-beleid voor kinderen minder sterk is onderbouwd.

### **Veiligheid/bijwerkingen LABA**

De farmacologische werking van LABA verklaart voor een groot deel de bijwerkingen. De bijwerkingen zijn veelal dosisafhankelijk. Vaak (bij 1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn tremor, hartkloppingen, hoofdpijn, spierkramp en hoesten. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn tachycardie, huiduitslag, nervositeit, slaperigheid, duizeligheid en hypokaliëmie [KNMP 2021]. Het gebruik van poederinhalatoren wordt geassocieerd met een verhoogde kans op tandcariës en tanderosie (zie noot [16]). Daarnaast kan LABA het speekselvloed verminderen. Het is aangetoond dat speeksel een reinigend effect heeft en vermindering van speekselvloed kan bijdragen aan toename van plak, cariës en orale faryngeale candidiasis.

### **Tolerantie**

Het langdurig gebruik van formoterol en salmeterol kan leiden tot tolerantie voor het beschermende effect tegen prikkels die bronchoconstrictie veroorzaken [Cheung 1992, Verberne 1996, Yates 1995]. Tevens kan bij een onderhoudsbehandeling met formoterol en salmeterol een verminderde gevoeligheid voor salbutamol ontstaan [Grove 1995, Aziz 1998, Haney 2005].

Het is nog niet duidelijk wat de klinische relevantie van deze verminderde gevoeligheid is, en of dit een bijdrage levert aan de toename van ernstige longaanvallen en mortaliteit.

### **(Ernstige) longaanvallen bij monotherapie met LABA**

In 2001 zijn twee studies verschenen die concludeerden dat LABA-monotherapie het risico op astmalongaanvallen vergroot bij patiënten die voorheen een ICS-behandeling kregen [Lazarus 2001, Lemanske 2001].

In een review zijn 3 RCT's bestudeerd, waarbij astmapatiënten placebo of tweemaal daags formoterol kregen, toegevoegd aan bestaande behandeling. In de eerste studie kreeg 3% van de 135 volwassenen die formoterol (2dd 24mcg) kreeg een ernstige longaanval, versus geen in de placebogroep (n=136). In de tweede studie kreeg 3,7% van formoterolgroep (2dd 24mcg, n=136) een ernstige longaanval versus 1,4% in de placebogroep (n=141).

In de derde studie met kinderen kreeg 6,4% van de formoterolgroep (2dd 24mcg, n=171) een ernstige longaanval versus geen van de 176 kinderen die met placebo behandeld werden. De onderzoekers concludeerden dat regelmatig gebruik van hoge doses formoterol geassocieerd wordt met meer ernstige longaanvallen [Mann 2003].

Om het risico op deze ernstige astmagebeurtenissen bij gebruik van LABA in kaart te brengen heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een meta-analyse uitgevoerd (110 RCT's, n = 60.954). De astmapatiënten werden onderverdeeld in vier leeftijdsgroepen: 4 tot 11 jaar, 12 tot 17 jaar, 18 tot 64 jaar en ouder dan 64 jaar. Het samengestelde eindpunt was astmagerelateerde sterfte, intubaties en ziekenhuisopnames. Bij alle leeftijdsgroepen was de incidentie van het samengestelde eindpunt hoger in de groep die LABA gebruikte dan in de groep die geen LABA gebruikte (incidentie verschil= 6,3/1000 patiëntjaren, 95%-BI: 2,2-10,3). Het grootste incidentieverschil was in de groep van 4-11 jaar (30,4 gebeurtenissen/1000 patiëntjaren, 95%-BI: 5,6-55,1). Als gekeken werd naar de subgroep die tegelijk ICS gebruikte (n=36.210), waren de resultaten vergelijkbaar met die van de totale groep. De onderzoekers concludeerden dat vooral bij kinderen het gebruik van LABA gerelateerd is aan ernstige astmagebeurtenissen. Tevens was de conclusie dat er extra data nodig zijn om het risico bij kinderen in kaart te brengen die LABA gelijktijdig met ICS gebruikten [Mc Mahon 2011]. Onder andere naar aanleiding van deze meta-analyse heeft de FDA in 2010 een veiligheidswaarschuwing uitgegeven dat het gebruik van LABA (formoterol, salmeterol, indacaterol) in verband werd gebracht met een verhoogd risico op ernstige longaanvallen. Dit kan leiden tot ziekenhuisopnames en sterfte bij sommige astmapatiënten (kinderen en volwassenen). De FDA stelde in haar waarschuwing dat monotherapie met LABA gecontra-indiceerd is en dat deze middelen altijd in combinatie met onderhoudsbehandeling ICS gegeven moeten worden [FDA 2010, FDA 2011].

### **Veiligheid en bijwerkingen ICS+LABA**

De waargenomen bijwerkingen van de combinatie ICS/LABA-behandeling bij volwassenen zijn vergelijkbaar met die van de afzonderlijke middelen per inhalatie. De combinaties ICS/LABA werden in de verschillende studies goed verdragen en er is geen toegenomen incidentie van bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van gecombineerd gebruik van de twee bestanddelen. In de klinische onderzoeken waarbij de ICS/LABA-combinatie vergeleken werd met hoge dosering ICS, ervoeren de patiënten in de ICS/LABA zoals verwacht minder steroïd gerelateerde bijwerkingen, omdat zij een lagere dosis ICS kregen en deze bijwerkingen dosisgerelateerd zijn. Bijvoorbeeld bij gebruik van budesonide/formoterol dagelijkse dosering in combinatie met 'zo nodig' budesonide/formoterol waren er 42% minder patiënten die stopten vanwege bijwerkingen, dan bij de patiënten die alleen dagelijks onderhoudsdosering budesonide kregen met formoterol 'zo nodig' (RR 0.58, 95%-BI: 0.40-0.85) [Edwards 2010]. Bij klinische studies met onderhoudsdosering budesonide/formoterol stopten 48% minder patiënten die deze combinatie ook als 'zo nodig' gebruikten in vergelijking met de patiënten die de budesonide/formoterol dagelijks in een vaste combinatie kregen met hun gebruikelijke 'zo nodig' medicatie (RR 0.52, 95%-BI: 0.33-0.83) [Edwards 2010]. Voor de meeste gangbare stofgerelateerde bijwerkingen van SABA en ICS, zie de betreffende noten (noot SABA, noot ICS).

### **Contra-indicaties:**

Er zijn geen klinisch relevante contra-indicaties bekend, behalve overgevoeligheid voor bèta-2-sympathomimetica. Bij patiënten met een cardiale aandoening, bijvoorbeeld ischemische hartziekte, hartritmestoornissen en bij een verlengd QT-interval, is voorzichtigheid geboden. Belangrijk is om bij gebruik van veelvuldig gebruik en hoge doseringen van SABA en LABA bij deze patiëntengroep het serum kalium te controleren, in verband met het verlagen van het kalium door het SABA en LABA en het verhoogd risico op cardiale bijwerkingen [GINA 2021, KNMP 2021].

### **Conclusies noot LABA:**

- Bij volwassenen met astma, die ondanks ICS-behandeling onvoldoende astmacontrole hebben, geeft het toevoegen van LABA een reductie van het aantal (ernstige) longaanvallen, een verbetering van de longfunctie en een verbetering van het aantal symptoomvrije dagen.
- In vergelijking met het ophogen van de ICS-dosering geeft, bij volwassenen en adolescenten met astma, het toevoegen van een LABA aan ICS een bescheiden verbetering van de longfunctie en de symptomen, en een bescheiden afname van het risico op longaanvallen.
- Een combinatie-inhalator ICS/LABA (formoterol +beclomethason of budesonide), dat als 'zo nodig' medicatie gebruikt wordt bij de behandeling van astma, geeft minder longaanvallen dan 'zo nodig' SABA bij volwassenen en kinderen > 12 jaar in de behandeling van astma.

- Zowel een combinatie-inhalator ICS/LABA als 'zo nodig' medicatie als onderhoudsmedicatie geeft verbetering van de longfunctie en symptoomcontrole, en verlaagt het risico op ernstige longaanvallen in vergelijking met ICS alleen.
- LABA dient bij astma NIET als monotherapie gegeven te worden, maar altijd in combinatie met een ICS.
- LABA/ICS kan overwogen worden als alternatieve behandeling bij inspanningsastma

## 25. LEUKOTRIËNANTAGONISTEN (LTRA)

Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA) binden in de luchtwegen selectief aan de cysteïnyl-leukotriënenreceptoren (CysLT1). Cysteïnyl leukotriënen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> en LTE<sub>4</sub>) komen vrij bij mestcelactivatie en zorgen voor bronchoconstrictie en slijmproductie. In Nederland is alleen de LTRA-montelukast geregistreerd voor astma. Montelukast is als leukotriënantagonist verkrijgbaar in een tablet van 10mg, in een kauwtablet van 4 en 5mg en in een sachet van 4mg. Het kan toegevoegd worden aan een ICS/LABA-onderhoudsbehandeling bij onvoldoende astmacontrole. Na orale inname treedt binnen 2 uur bronchodilatatie op. Aangezien de productie van corticosteroiden 's nachts het hoogst is, wordt, met name bij nachtelijke symptomen, aanbevolen montelukast 's avonds in te nemen [KNMP 2021, Rijkers 2009].

Montelukast heeft een bescheiden plek in de behandeling van astma. Reden is onder meer de matige effectiviteit alsook de mogelijke psychische bijwerkingen. Het kan als add-on worden overwogen bij de standaardbehandeling wanneer de behandeling met ICS/LABA niet onder controle is (zie module 1). Het is geen alternatief voor ICS, ICS is veel effectiever (zie volgende alinea).

Echter, als ICS niet mogelijk is in de behandeling van astma (bijvoorbeeld in het geval van overgevoeligheid voor ICS) kan montelukast overwogen worden [GINA 2021]. Montelukast kan daarnaast worden overwogen bij de profylaxe van inspanningsastma als de standaardbehandeling met SABA of LABA (in combinatie met ICS) niet mogelijk is [Coreno 2000, Cawley 2003, Kompas 2017].

### LTRA-monotherapie vs. ICS-monotherapie

In een Cochrane-review (56 onderzoeken, 10.005 volwassenen (>18 jaar) en 3.333 kinderen (2-17 jaar)) werd de effectiviteit en de veiligheid van LTRA-monotherapie met ICS-monotherapie vergeleken bij patiënten met licht tot matig astma. De duur van de onderzoeken varieerde van 4 tot 52 weken. Het risico op een longaanval waarvoor orale corticosteroiden nodig waren, was in de LTRA-groep groter dan in de ICS-groep (RR 1,5; 95%-BI: 1,2 tot 2,0). Wanneer het effect werd uitgesplitst naar ernst van astma, bleek het effect significant bij matig gecontroleerd astma, in tegenstelling tot mild astma (RR = 2,03; 95%-BI: 1,41-2,91 vs. RR = 1,25; 95%-BI: 0,97-1,61). Het effect werd niet beïnvloed door de leeftijd. De ICS-groep laat verder een significante verbetering zien van de FEV<sub>1</sub> (n=7128; gemiddeld groepsverschil 110 ml; 95%-BI: 80 tot 140 ml) en andere longfunctieparameters. Daarnaast laat de ICS-groep minder ziekenhuisopnamen zien als gevolg van een longaanval (n=2.715; RR 3,33; 95 BI 1,02-10,94), minder astmasymptomen, minder onderbroken nachten, minder gebruik van noodmedicatie, hogere kwaliteit van leven, meer symptoomvrije dagen en meer tevredenheid onder ouders en dokters van patiënten zien ten opzichte van de LTRA-groep. De LTRA-groep heeft een hogere studie-uitval vanwege slechte astmacontrole (n= 7.669; RR 2,56; 95%-BI: 2,0 tot 3,3). De conclusie van dit onderzoek is dat ICS als monotherapie bij zowel volwassenen als kinderen (2-17 jaar) met persisterende astma effectiever is dan LTRA-monotherapie [Chauhan 2012].

### ICS+LTRA vs. ICS

In 2017 publiceerden Chauhan et al. een Cochrane meta-analyse over het add-on-effect op veiligheid en effectiviteit van LTRA aan ICS bij volwassenen en adolescenten (15-79 jaar) met mild tot matig ernstig astma.

Zij includeerden 37 studies met in totaal 6.128 patiënten, waarbij de behandeling met ICS+LTRA vergeleken werd met behandelingen met ICS in uiteenlopende doseringen (budesonide 200 µg tot 1600 µg/dag, beclometason 400 µg tot 4000 µg/dag, fluticason 100-800 µg/dag. LTRA werden montelukast (n=24), zafirlukast (n=11) en pranlukast gebruikt in de onderzochte studies. De lengte van de studies varieerde van 4 weken tot 5 jaar.

De primaire uitkomst in de meta-analyse was longaanvallen waarvoor orale corticosteroiden nodig waren.

Secundaire uitkomsten waren longaanvallen waarvoor een ziekenhuisopname of SEH-bezoek nodig was, longfunctiewaarden, astmacontrole (astmasymptoomscore), bèta-2-gebruik, nachtelijke klachten, kwaliteit van leven en bijwerkingen. De toevoeging van een LTRA gaf een 50% verlaging van het aantal patiënten met een longaanval waarvoor orale corticosteroiden nodig waren ten opzichte van eenzelfde dosis ICS (RR 0,5; 95%-BI 0,29-0,86; 4 studies, n=815, redelijke kwaliteit van bewijs).

De ICS+LTRA vergeleken met een hoge dosering ICS laat geen significant verschil zien in het aantal longaanvallen (RR 0,90; 95% BI 0,58-1,39; n=1.779; 4 studies; redelijke kwaliteit van bewijs) Astma symptoom score gaf bij patiënten met ICS + LTRA een statistisch significante verbetering van de symptoomcontrole ten opzichte van patiënten met dezelfde ICS dosering, maar geen klinisch relevante verbetering (SMD -0,15, 95% BI -0,26 tot -0,05; I<sup>2</sup> = 0%; n= 1.386, 3 studies, hoge kwaliteit van bewijs). In de Cochrane review is één RCT geïnccludeerd waarin kwaliteit van leven is onderzocht (n=325) en waar geen verschil werd gevonden (MD 0,08; 95%-BI -0,06 tot 0,22).

In de analyse naar bijwerkingen rapporteerden de onderzoekers een statistisch significant verschil bij het voorkomen van ernstige bijwerkingen in het voordeel van alleen ICS-gebruik ten opzichte van ICS+LTRA (RR 2,44, 95% BI 1,52 – 3,92; n=621, 2 studies). Analyse naar alle bijwerkingen toonde geen verschil in bijwerkingen tussen alleen ICS of ICS+LTRA (RR 0,95; 95% BI 0,83 – 1,08; n= 1.100, 6 studies) en ook niet voor specifieke bijwerkingen als hoofdpijn (RR 0,79; 95% BI 0,54 – 1,15; n= 1.140, 7 studies), misselijkheid (RR 1,32; 95% BI 0,59 – 2,97; n= 1.100, 6 studies) en verhoogde leverenzymen (RR 1,58; 95% BI 0,82 – 3,04; n=1.099 participants, 6 studies). Over mortaliteit is geen zekerheid. Zes studies rapporteerden samen één overlijden in de ICS+LTRA groep [Chauhan 2017].

### **ICS+LTRA vs. ICS+LABA**

Chauhan et al. onderzochten in een andere Cochrane-review (18 RCT's, 7.208 deelnemers, waarvan 6.872 volwassenen en adolescenten en 336 kinderen (6-17 jaar) de effectiviteit en veiligheid van LTRA vs. LABA als add-on-medicatie aan een standaardbehandeling met ICS gedurende minimaal vier weken. Als mogelijke eindpunten werden het effect van LTRA en LABA op longaanvallen, longfunctie, astmasymptomen, kwaliteit van leven, nadelige gezondheidseffecten en de ziekenhuisopnames onderzocht. Het risico op longaanvallen (waarbij een orale corticosteroïd werd toegediend), was significant lager bij LABA+ICS dan bij LTRA+ICS (11% vs. 13%; RR 0,87; 95%-BI: 0,76-0,99, n=5.923 volwassenen en 334 kinderen).

De toevoeging van LABA aan ICS laat een statistisch sterkere verbetering van de longfunctie, de astmasymptomen, het noodmedicatiegebruik en de kwaliteit van leven zien, dan LTRA als add-on-therapie bij ICS. LTRA+ICS gaf minder ernstige bijwerkingen vergeleken met LABA+ICS (9 studies, 5.658 volwassenen, 630 kinderen; RR 1,33; 95%-BI 0,99-1,79, p=0,06). Dit effect was echter niet significant. LTRA scoorde tevens beter op de preventie van inspanningsgebonden astma, maar ook dit effect was statistisch net niet significant [Chauhan 2014]. Chauhan et al. concludeerden in 2014 dat de toevoeging van LABA aan ICS effectiever is dan LTRA aan ICS bij volwassen astmapatiënten die onvoldoende reageren op een lage dosis ICS [Chauhan 2014].

### **LTRA bij inspanningsastma**

Hoewel het niet de voorkeur heeft kan LTRA ook overwogen worden bij inspanningsastma als SABA of LABA/ICS onvoldoende helpen. Bij astmapatiënten die langdurig sporten (> 3 uur) en meer dan eenmaal daags SABA of een LABA inhaleren, wordt het luchtwegverwijdend effect van bètamimetica na verloop van tijd mogelijk minder (tolerantieontwikkeling) [Dryden 2010, Edelman 2000, Inman 1996]. Bij inspanningsastma kan mogelijk dan als alternatief LTRA ingezet worden [Edelman 2000]. Montelukast moet ten minste 2 uur voor de aanvang van de training worden ingenomen voor een maximaal beschermend effect (tot aan 24 uur) [Parsons 2013]. Sterke evidence over de effectiviteit van LTRA bij inspanningsastma ontbreekt echter.

### **LTRA bij AERD/N-ERD**

Montelukast lijkt vooral effectief te zijn bij astmapatiënten die ook bronchoconstrictie ervaren na gebruik van salicylaten; oftewel bij AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) / N-ERD (NSAID-exacerbated respiratory disease), zie noot [5] bij astma [GINA 2021]. Deze aanbeveling van GINA is gebaseerd op het onderzoek van Dahlen 2002 waar in een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek het effect van montelukast met placebo gedurende 4 weken werd vergeleken bij patiënten met AERD/N-ERD die al een medium of hoge dosering ICS gebruikten. Het toevoegen van montelukast aan normale en hoge dosering ICS laat bij deze groep astmapatiënten vaak een verbetering van longfunctie, minder astmasymptomen, en een betere kwaliteit van leven zien [Dahlen 2002, Obase 2005, Lee 2018]. Aan de door NSAID's/salicylaten geïnduceerde bronchusconstrictie ligt mogelijk een verhoging van de leukotriënenproductie door remming van de prostaglandinesynthese ten grondslag.

### **Contra-indicatie**

Montelukast is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor LTRA [KNMP 2021, Calapai 2014; Minciullo 2004; Tayeb 2013]. Over het gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen zijn momenteel geen onderzoeksgegevens beschikbaar.

## Veiligheid en bijwerkingen

De publicaties van verschillende klinische studies rapporteren dat montelukast goed verdragen wordt [Knorr 2001, Chauhan 2014, Chauhan 2017]. Afgelopen jaren kwam montelukast echter in opspraak vanwege de mogelijke neuropsychiatrische bijwerkingen. Eerder onderzoek laat tegenstrijdige resultaten zien voor neuropsychiatrische bijwerkingen. In 2009 eiste de US Food and Drug Administration een 'label change' met de melding van neuropsychiatrische bijwerkingen en in 2017 een 'boxed warning' met een waarschuwing voor depressie en suicide [FDA 2020]. Rapporten van post-marketing-surveillance suggereerden een mogelijke associatie tussen het LTRA-gebruik en het zelfmoordrisico bij adolescenten en jonge kinderen (6-11 jaar), maar recente studies hebben na correctie van mogelijke confounders geen associatie gevonden [GINA 2021, Goodwin 2003, Schumock 2012]. Aldea Perona et al. vonden dat deze bijwerkingen vooral optraden bij kinderen, en Ali et al. vonden dit niet bij kinderen [Aldea Perona 2016] [Al 2015]. De in 2020 door de FDA onderzoekers gepubliceerde studie is geen verhoogd risico van montelukast op depressie, zelfmoord of andere vormen van zelfbeschadiging bij patiënten zonder psychische klachten en/of aandoeningen in de voorgeschiedenis [Sansing 2021].

Het bijwerkingencentrum Lareb deed onderzoek naar bijwerkingen van montelukast in hun eigen database van meldingen en in de wereldwijde database tot en met 2016 [Haarman 2017]. Depressie was de meestgemelde bijwerking (reporting odds ratio (ROR) 6,93; 95% BI: 6,5-7,4) en agressie was de meestgemelde bijwerking bij kinderen (ROR, 29,77; 95% BI: 27,5-32,2). Hoofdpijn was de meestgemelde bijwerking in Nederland (ROR, 2,26; 95% BI: 1,61-3,19). Daarnaast werden nachtmerries ook vaak gemeld als bijwerking bij volwassenen en kinderen. Acht meldingen van allergische granulomatose (Churg-Straus syndroom) waren er in Nederland en 563 meldingen wereldwijd, maar een causaal verband met montelukastgebruik is niet vastgesteld. Dit post-marketing-surveillance onderzoek concludeert dat er wel ernstige bijwerkingen zijn bij het gebruik van montelukast en dat er veel neuropsychiatrische bijwerkingen zijn bij het gebruik van montelukast. De ROR's van neuropsychiatrische bijwerkingen in het onderzoek van Lareb zijn hoog. Deze wijzen op een relatie tussen montelukastgebruik en depressie, agressie, suïcidale gedachten, abnormaal gedrag en nachtmerries. Voorzichtigheid en evaluatie van de behandeling met montelukast blijft belangrijk. Voor de individuele patient kan een afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen van de behandeling met montelukast.

## De SmPc en het Informatorium [KNMP 2021] beschrijven de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn infecties van de bovenste luchtwegen door bacteriën, schimmels of virussen. Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn koorts, hoofdpijn, huiduitslag, misselijkheid, braken, diarree en stijging van transaminasewaarden. Bij kinderen (1-10%) treden tevens dorst, hyperkinesie, astma, diarree en eczematieuze dermatitis op. De productinformatie van montelukast beschrijft (zeldzame) bijwerkingen zoals nachtmerries in de leeftijdsgroep jonger dan 5 jaar [GINA 2021]. Soms (0,1-1%) treden er overgevoelighedsreacties op, waaronder anafylaxie, duizeligheid, bewustzijnsdaling, insulten en slaapproblemen (zoals abnormale dromen, slaapwandelen en slapeloosheid). Zeer zeldzame (< 0,01%) ernstige bijwerkingen zijn suïcidale neigingen en het Churg-Strauss-syndroom.

## Conclusies:

- Montelukast heeft een beperkte plaats in de behandeling van astma.
- Houdt bij montelukast rekening met de mogelijke psychische bijwerkingen bij met name kinderen, en bij volwassen patiënten met een psychische klachten en/of aandoeningen in de voorgeschiedenis.

## 26. MOEILIK BEHANDELBAAR EN ERNSTIG ASTMA

### Moeilijk behandelbaar astma

Er is sprake van moeilijk behandelbaar astma als de patiënt met hoog of gemiddelde dosering ICS gecombineerd met LABA:

- onvoldoende astmacontrole heeft [noot astmacontrole, noot astmavragenlijsten] en/of
- 2 of meer longaanvallen per jaar heeft waarvoor orale corticosteroïden (OCS) nodig zijn, of 1 of meer longaanvallen waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is [NVALT 2020; GINA 2021]

Bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma komt de astma niet onder controle. Dit kan het gevolg zijn van de ernst van de astma, maar ook van andere factoren zoals onvoldoende therapietrouw, niet juist geneesmiddelengebruik, psychosociale factoren, voortdurende blootstelling aan allergenen en prikkels, of onbehandelde of niet optimaal behandelde comorbiditeit.

Patiënten met moeilijk behandelbaar astma zijn in de regel onder behandeling bij een longarts of zijn bij een longarts geweest voor nadere diagnostiek. In de tweedelijnszorg (bij de longarts of expertisecentrum astma) zal de diagnose astma bevestigd worden, en zal er onderzoek gedaan worden naar co-morbiditeit en mogelijke verklaringen voor de moeilijk behandelbare klachten. Echter, de diagnose moeilijk behandelbaar astma wordt in de praktijk vaak onvoldoende of te laat vastgesteld [Menzies 2018]. Moeilijk behandelbaar astma wordt in de praktijk niet altijd herkend en erkend. Een juiste diagnostiek tezamen met een tijdige verwijzing is belangrijk voor de behandeling van patiënten met moeilijk behandelbaar astma [factsheet LAN ongecontroleerd en ernstig astma]. In een multicenter praktijkonderzoek kregen 1.299 patiënten met moeilijk behandelbaar astma (volgens de GINA 2010 criteria) medicatiebegeleiding en beoordeling, en optimalisatie van hun medicatie bij een eerste bezoek. Na 3 maanden wordt in een tweede bezoek nogmaals geëvalueerd. Bij het eerste bezoek was bij 86% van deze patiënten een aanpassing van de astmamedicatie nodig. Over het algemeen werd een vaste combinatie van een ICS+LABA (45%) gebruikt. Bij 14% was een inhalatie-instructie voldoende en was geen aanpassing van de medicatie nodig. Er werd ook gekeken naar eventuele comorbiditeit: bij 26% van de patiënten was er sprake van obesitas, bij 52% ging het om allergisch astma, en bij 10% van de patiënten was er sprake van overgevoeligheid voor NSAID. Bij het eerste bezoek was 53% van de patiënten therapietrouw en 51% gebruikte hun inhalator op de juiste manier. Bij het tweede bezoek na 3 maanden was de therapietrouw verbeterd bij 97% van de patiënten. Voor de mate van astmacontrole werd als maatstaf zowel de GINA 2010 criteria gebruikt alsook de ACT. De uitkomsten verschillen echter van elkaar. Zo is de astmacontrole op basis van de ACT bij 57% van de patiënten verbeterd; op basis van de GINA 2010 criteria was dit percentage echter 33%. Op basis van de GINA criteria 2010 was de astmacontrole bij het tweede bezoek bij 71% van de patiënten niet onder controle. Op basis van de ACT ging het om een percentage van 31% die hun astma niet onder controle heeft. Verschil tussen de GINA 2010 en de ACQ is dat GINA 2010 de longfunctie meeneemt, en de ACQ de astmacontrole vanuit het perspectief van de patiënt [Munoz-Cano 2017].

### Ernstig astma

Niet alle patiënten met moeilijk behandelbaar astma hebben ernstig astma. Ernstig astma is een subpopulatie van moeilijk behandelbaar astma. De term ernstig astma is van toepassing wanneer de ernst van de astma het gevolg is van de astma op zich en niet verklaard wordt door andere factoren: patiënten die ondanks het optimaal behandelen van comorbiditeit en het zoveel mogelijk verwijderen van uitlokkende factoren, en onder optimale astmatherapie zijn, toch slecht gecontroleerd blijven [NVALT 2020]. De prevalentie van patiënten met ernstig astma wordt geschat op circa 5 tot 10%. In de werkelijkheid ligt de prevalentie mogelijk lager [Hekking 2015].

Binnen de groep van 'moeilijk behandelbaar astma' is pas sprake van 'ernstig astma' als:

- de diagnose astma objectief vastgesteld is;
- comorbiditeit zo goed mogelijk behandeld is;
- schadelijke omgevingsfactoren zo veel mogelijk verwijderd zijn;
- er goed gebruik van astmamedicatie plaatsvindt (juiste inhalatietechniek en therapietrouw);
- patiënten desondanks nog steeds last hebben van veel astmasymptomen en/of  $\geq 2$  astma-aanvallen bij > 6 maanden behandeling met hoge doses ICS en LABA [Hekking 2015] [Wark 2014].

In Nederland heeft 17% van de astmapatiënten moeilijk behandelbaar astma en 3,6% van alle astmapatiënten heeft ernstig astma [Hekking 2015].

Bij patiënten met ernstig astma zijn en blijven inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijdende medicatie de hoeksteen van de behandeling. Ondanks deze therapie bestaat bij deze patiëntengroep noodzaak voor aanvullende behandeling om voldoende astmacontrole en reductie van astma-aanvallen te bereiken. Een groot en groeiend aantal behandelingen, medicamenteus als ook niet-medicamenteus, is beschikbaar voor deze ernstig astmapatiënten. Hiervoor is het essentieel om het fenotype van de astma te bepalen om zo een gerichte behandeling te kunnen initiëren [NVALT 2020, Hekking 2015].

In aanvulling op de basisbehandeling, die bestaat uit hoog gedoseerde ICS met LABA, krijgen patiënten met ernstig astma aanvullende farmacotherapie. Aanvullende behandeling met de volgende medicatie kan overwogen worden: LTRA's (zie noot [25]), theofylline, ultrahoge doseringen ciclesonide (per inhalatie), anti-IgE of andere biologicals (zie noot [28]), LAMA, orale corticosteroiden (OCS), of macroliden. Ook niet-medicamenteuze aanvullende therapie is mogelijk, zoals longrevalidatie en hooggebergtebehandeling, bronchiale thermoplastiek (ablatie van de luchtwegen middels bronchoscoop), en bariatrische chirurgie (bij morbide obesitas) [NVALT 2020].



### Conclusies:

- Er is sprake van moeilijk behandelbaar astma als de patiënt met hoog of gemiddelde dosering ICS gecombineerd met LABA onvoldoende astmacontrole heeft en/of 2 of meer longaanvallen per jaar heeft waarvoor orale corticosteroiden (OCS) nodig zijn, of 1 of meer longaanvallen waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is.
- Bij moeilijk behandelbaar astma komt de astma niet onder controle. Dit kan het gevolg zijn van de ernst van de astma, maar ook van andere factoren zoals niet goed gebruik van inhalatormedicatie, psychosociale factoren, voortdurende blootstelling aan allergenen of onbehandelde of niet optimaal behandelde comorbiditeit.
- Patiënten met ernstig astma zijn patiënten wiens astma ondanks het optimaal behandelen van comorbiditeit en het zoveel mogelijk verwijderen van uitlokkende factoren, en onder optimale astma therapie zijn, toch slecht gecontroleerd blijven. Aanvullende behandelingen met LTRA's, theofylline, ultrahoge doseringen ciclesonide, biologicals, LAMA, orale corticosteroiden of macroliden, kunnen – op advies van de longarts – aangewezen zijn.

## 27. THEOXYLLINE

Theofylline is een methylxanthine en zorgt door remming van fosfodiësterase (PDE)3 en antagonisme van de adenosine A1 en A2-receptor voor relaxatie van glad spierweefsel in de bronchiën. Theofylline is sinds begin 20e eeuw in gebruik voor de behandeling van astma en COPD. Het werd in de behandeling van astma gebruikt als bronchusverwijder, maar de relatief hoge dosis die nodig is voor bronchodilatatie is geassocieerd met ernstige bijwerkingen, waaronder hartritmestoornissen [Barnes 2013]. Door de komst van de bètamimetica aan het einde van de 20e eeuw en vanwege de bijwerkingen van theofylline, de nauwe therapeutische breedte, de matige effectiviteit en de vele geneesmiddelinteracties, wordt theofylline afgeraden bij astma [Barnes 2013, GINA 2021].

Theofylline heeft in lage concentraties (plasmaconcentratie <5 mg/l) een anti-inflammatoir effect. Het mechanisme hierachter is mogelijk de remming van PDE4 en histone deacetylase-2-activatie. Dit laatste mechanisme zou mogelijk een rol kunnen spelen bij het verminderen van corticosteroid-resistentie in ernstig astma [Barnes 2013, Maciel 2010, Spina 2017]. Het kan worden overwogen bij ernstig astma wanneer men niet uitkomt met andere middelen. Theofylline wordt niet aangeraden als standaard aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma tenzij de effectiviteit in de individuele patiënt (al) is gebleken [NVALT 2020].

### Conclusies:

- Door de komst van de bètamimetica en vanwege de ernstige bijwerkingen, de nauwe therapeutische breedte, de matige effectiviteit van theofylline en de vele geneesmiddelinteracties, wordt theofylline afgeraden bij astma en nog enkel overwogen bij ernstig, moeilijk behandelbaar astma in de tweede lijn.

## 28. MONOKLONALE ANTILICHAMEN

Monoklonale antilichamen (mAb) of biologicals hebben een plaats in de behandeling van ernstig astmapatiënten in stap 5 van de medicamenteuze behandeling. De mAb zijn geïndiceerd bij astmapatiënten met type 2 ontstekingsreactie en grijpen aan in dit ontstekingsproces (zie ook noot fenotyperingen bij astma). De mAb worden als add-on toegepast en zijn geen vervanging van ICS of luchtwegverwijders [NVALT2020, GINA 2021, Schoettler 2020].

Bij patiënten met type 2 astma activeren geïnhaleerde allergenen, virussen, bacteriën en andere prikkels het epitheel van de luchtwegen, wat vervolgens leidt tot activering van mediators, zoals thymus stromaal lymfopoëtiene (TSLP), en interleukines (IL) IL-25 en IL-33. Dit proces leidt vervolgens tot activering van IL-4, IL-5 en IL-13, wat kan resulteren in aantrekking en activering van basofielen, eosinofielen en mestcellen, uitscheiding van IgE door B-cellen, en activering van andere cellen in het epitheel van de luchtwegen en de gladde spieren. Dit kan resulteren in bronchoconstrictie, hyperreactiviteit van de luchtwegen, slijmproductie en remodelering ('remodeling') van de luchtwegen. Type 2 astma omvat zowel allergisch als niet-allergisch eosinofiel astma. Bij allergisch astma speelt het allergeenspecifiek, IgE-proces een belangrijke rol. Bij niet-allergisch eosinofiel astma spelen de T2-cytokinen een dominante rol. De beschikbare monoklonale antilichamen zijn gericht op IgE, IL-4R $\alpha$ , IL-5 en IL-13R $\alpha$  [NVALT 2020, Kuruvilla 2019] [Patel 2018].

### Indicatie en keuze tussen verschillende mAb

Om te voorspellen of een astmapatiënt baat kan hebben bij de behandeling met een monoklonaal antilichaam is het mogelijk om het aantal eosinofielen in bloed of sputum, IgE in serum, en uitgeademd stikstofmonoxide (FeNO) te meten [Coumou 2018].

Bij bloed eosinofielen van meer dan 150 cellen/microL komt een ernstig astmapatiënt in aanmerking voor behandeling met een monokonaal antilichaam. Niet al deze patiënten reageren even succesvol op behandeling met monoklonale antilichamen. Sommigen reageren goed op een anti-IL-5 of anti IL-5-receptor, anderen veel beter op anti-IgE of een anti-IL-4Rα. Daarnaast zijn de beschikbare anti-IL-5/IL-5R-mAb (mepolizumab, reslizumab of benralizumab) niet uitwisselbaar. Het ontbreken van respons op één anti-IL-5(R) middel sluit een goede respons op een ander anti-IL-5(R) middel zeker niet uit. De respons op de verschillende mAb zijn niet met zekerheid te voorspellen met biomarkers bij de individuele patiënt. Wel kan de voorschrijver een keuze maken op basis van parameters en met het middel van voorkeur de behandeling starten [NVALT 2020, GINA 2021, Farne 2017, Edris 2019].

Anti IgE (omalizumab) is eerste keuze als de patiënt ook allergeenafhankelijke symptomen heeft, de astma begonnen is voor het 18de jaar en de uitgeademde FeNO hoog is (>20 ppb). Bij patiënten met ook atopische dermatitis, neuspoliepen en waarbij de uitgeademde FeNO hoog is (>25 ppb), heeft anti-IL4Rα (dupilumab) de voorkeur. Bij patiënten met zeer veel eosinofielen in het bloed; >300 cellen/microL zonder OCS of bij >150 cellen/microL met OCS, én frequente longaanvallen, neuspoliepen en ontstaan van astma na het 18de levensjaar, heeft behandeling met een anti-IL-5 of anti-IL-5-receptor mAb de voorkeur [NVALT 2020, GINA2021, Carr2018, Lim 2018, Chung 2019]. Zie voor indicatiestelling ook tabel C.

De uiteindelijke keuze van het monokonaal antilichaam hangt af van het klinisch beeld, de aard van de inflammatie, de frequentie van toediening, de wens van de patiënt en de mogelijkheden voor zelftoediening. De verschillende productkenmerken van de mAb staan beschreven in tabel C. De indicatiestelling voor behandeling met mAb vindt bij voorkeur plaats in, of in nauw overleg met, een kennis- of behandelcentrum voor patiënten met ernstig astma [NVALT 2020, GINA 2021].

### **Effectiviteit en evaluatie [zie tabel D]**

In klinische studies, real-life studies en klinische ervaringen lijkt 60 tot 80% van de behandelde patiënten een goede respons te hebben op behandeling met een mAb. Zie tabel A voor de waargenomen effectiviteit in klinische studies. Het effect van de behandeling met een mAb moet na 4 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Het besluit om de behandeling te continueren wordt gebaseerd op zowel objectieve metingen alsook een subjectieve beoordeling. Er is nog geen eenduidigheid hoe de respons gedefinieerd dient te worden, maar meegenomen wordt de OCS-dosering, frequentie van longaanvallen, astmacontrole, kwaliteit van leven en longfunctie. Bij onvoldoende effect kan gewisseld worden naar een ander type 2 mAb, waarna het effect opnieuw na 4 tot 6 maanden dient te worden geëvalueerd. Als er geen alternatief mAb beschikbaar is, kan de proefperiode worden verlengd tot maximaal 1 jaar voor een mogelijk later optredende respons [NVALT 2020, GINA 2021].

### **Duur van de behandeling**

Bij omalizumab kan de behandeling mogelijk na 5 jaar gestopt worden [Nopp 2010, Ledford 2017]. In twee studies bleek dat na stoppen iets meer dan de helft van de patiënten geen astma-aanval meer kreeg. Een subanalyse in de studie van Ledford liet zien dat de patiënten, die ten tijde van het stoppen van de omalizumab hoge eosinofielen in het bloed hadden (> 300 cellen per microL), een hogere kans hadden om een astma-aanval te krijgen. Bepalen van bloedeosinofielen zou kunnen helpen bij de selectie van patiënten die na 5 jaar kunnen stoppen [NVALT 2020]. Na onderbreken of staken van omalizumab dient de dosisbepaling bij hervatten gebaseerd te zijn op de IgE-serumconcentratie, gemeten bij bepaling van de initiële dosis. Als de behandeling 1 jaar of langer is gestaakt dan dient de IgE-serumconcentratie opnieuw te worden bepaald. Stoppen van de behandeling met biologicals is risicovol. Uit de verschillende onderzoeken bleek dat bij de meeste patiënten na staken van de behandeling de astmaklachten toenemen en het aantal longaanvallen toeneemt. Dit is niet het geval bij alle patiënten [Moore 2021, Haldar 2014]. In observationeel database onderzoek bleek het aantal ernstige longaanvallen tussen stoppers en blijvende behandeling met biologicals klein [Jeffery 2021]. GINA schrijft daarom dat, bij effectieve behandeling van minimaal 12 maanden en bij de afwezigheid van prikkels, in individuele gevallen de longarts en de patiënt in overleg op proef kunnen stoppen [GINA 2021]. Hierbij worden de risico's afgewogen alsook de voor- en nadelen. Zo kan het zijn dat de twee- of vierwekelijkse injecties als belastend worden ervaren door de patiënt.

### **Contra-indicaties**

Omalizumab kan indirect de werkzaamheid van geneesmiddelen voor de behandeling van worm- of andere parasitaire infecties verminderen, omdat IgE betrokken kan zijn bij de immunologische respons tegen sommige worminfecties. Er zijn van de mAb geen klinisch relevante interacties of contra-indicaties gemeld.

Tijdens de therapie met mAb wordt aangeraden om alleen geïnactiveerde of niet-levende vaccins toe te dienen [KNMP 2021].

## Veiligheid en bijwerkingen

In de klinische studies werd de behandeling met de mAb over het algemeen goed verdragen en waren de gerapporteerde bijwerkingen vergelijkbaar met placebo. Wel is er bij toediening risico op een anafylactische reactie en zal de patiënt zeker de eerste toedieningen in het ziekenhuis krijgen. Daarnaast zijn vooral lokale bijwerkingen op de prikplaats gemeld. Bij omalizumab, mepolizumab, benralizumab en dupilumab zijn als bijwerking nasofaryngitis gemeld. Bij 1% van de patiënten met reslizumab steeg de serumcreatinekinasewaarde [NVALT 2020, GINA2021, Agache2020, McGregor 2019].

Tabel C: Kenmerken verschillende mAb geregistreerd voor de behandeling van ernstig astma bij volwassenen [NVALT 2020, IM2021, Menzella 2009, Menzella 2020, Patel, 2018, Agache 2020, Donovan 2020, McGregor 2019, Bousquet 2004]

	Werkingsmechanisme	Indicatie	Verpakking en toedieningsvorm	Frequentie en wijze van toedienen
omalizumab (Xolair®)	Anti-IgE; voorkomt dat IgE zich bindt aan de receptor op mestcellen en basofielen	Ernstig allergisch astma met sensitisatie huidtest en IgE 30–1500 IE/ml* vanaf 6 jaar	poeder voor injectievloeistof 150 mg	75–600 mg subcutaan per keer in 1 tot 4 injecties elke 2 of 4 weken. De dosis en de doseringsfrequentie worden bepaald door het lichaamsgewicht, en door de serumconcentratie totaal IgE gemeten voor de start van de behandeling, zie hiervoor de SmPC van Xolair®. Na 16 weken moet de effectiviteit worden beoordeeld.
		voorspeller responder**: - allergische symptomen - diagnose astma <18 jaar - bloed eo's >260 cellen/ $\mu$ l ++ - FeNO >20 ppb +	wegwerpspuit 75 en 150 mg toediening mogelijk door patiënt thuis*	
mepolizumab (Nucala®)	Anti-IL-5; bindt aan IL-5 ligand; voorkomt dat IL-5 aan de receptor bindt	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's cellen/ $\mu$ l >300 of >150 bij OCSO*) vanaf 6 jaar	poeder voor injectievloeistof 100 mg	
		Voorspeller responder**: - hoge bloed eo's +++ - frequente longaanvallen +++ - neuspoliepen ++ - diagnose astma $\geq$ 18 jaar ++	voorgevulde pen 100 mg toediening mogelijk door patiënt thuis*	100 mg subcutaan eens per 4 weken
reslizumab (Cinqaero)	Anti-IL-5; bindt aan IL-5 ligand; voorkomt dat IL-5 aan de receptor bindt	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's cellen/ $\mu$ l >400 of >150 bij OCSO*) Vanaf 18 jaar	concentraat voor oplossing voor infusie 10 mg/ml. 25 en 100 mg injectieflacons	
		voorspeller responder**: - hoge bloed eo's +++ - frequente longaanvallen +++ - neuspoliepen ++ - diagnose astma $\geq$ 18 jaar ++		3 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus eens per 4 weken

benralizumab (Fasenra®)	Anti-IL-5; bindt aan IL-5-receptor; veroorzaakt apoptose van eosinofielen en basofielen	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's ceel/ $\mu$ l >300 of >150 bij OCSo*) Vanaf 18 jaar	voorgevulde spuit 30 mg toediening mogelijk door patiënt thuis <sup>x</sup>	30 mg subcutaan elke 4 weken gedurende de eerste 3 giften, daarna 30 mg elke 8 weken
		voorspeller responder <sup>**</sup> : - hoge bloed eo's +++ - frequente longaanvallen +++ - neuspoliepen ++ - diagnose astma $\geq$ 18 jaar ++	voorgevulde pen 30 mg toediening mogelijk door patiënt thuis <sup>x</sup>	
dupilumab (Dupixent®)	Anti-IL-4R; bindt aan IL-4-receptor; blokkeert signalering van IL-4 en IL-13	Ernstig eosinofiel astma (bloed eo's cellen/ $\mu$ l >150 en/of FeNO >25ppb*) Vanaf 12 jaar ~	Voorgevulde pen 200 en 300 mg toediening mogelijk door patiënt thuis <sup>x</sup>	startdosis 400 mg en vervolgens 200 mg elke 2 weken subcutaan; bij gebruik van orale corticosteroiden of bij comorbide matig tot ernstig constitutioneel eczeem, startdosis 600 mg en vervolgens 300 mg elke 2 weken subcutaan
		voorspeller responder <sup>**</sup> : - hoge bloed eo's +++ - hoge FeNO +++ - neuspoliepen ++ - atopische dermatitis ++		

<sup>\*\*</sup> gesuggereerde waarde vanuit literatuur en richtlijnen, niet absolute indicatie vanuit SmPC.

<sup>x</sup> toediening door patiënt in thuissituatie mogelijk mits de patiënt juist geïnstrueerd is en in staat is tot zelftoediening.

~. bij kinderen vanaf 6 jaar geregistreerd voor ernstig constitutioneel eczeem.

\* OCSo = oraal corticosteroid onderhoudsbehandeling.

<sup>\*\*</sup> Voorspeller responder: welke factoren goede respons voorspellen (+ = geringe kans, ++ = aanzienlijke kans, +++ = hoge kans)

NB: geneesmiddelinformatie is voortdurend aan veranderingen onderhevig. Voor actuele informatie zie de KNMP Kennisbank/Informatorium [KNMP 2021].

Tabel D: Effectiviteit van verschillende monoklonaal antilichaam therapieën voor ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassenen, geobserveerd in clinical trials [NVALT 2020, Agachte 2020, McGregor 2019]

mAb	Astma-longaanvallen reductie	Longfunctie	Corticosteroid gebruik	Astmacontrole (t.o.v placebo)	Kwaliteit van leven (t.o.v. placebo)
omalizumab [Hanania 2011]	25%	minimaal	verlaging ICS gebruik	geen verschil in ACQ	significante verbetering maar niet klinisch relevant, gemeten met AQLQ
mepolizumab [Bel 2014, Ortega 2014, Chupp 2017]	ca. 50%	inconsistent	verlaging dosering OCS; OR 2,39 (95%CI 1,25-4,56) [Bel 2014]	significante verbetering gemeten met ACQ5, maar één studie (van de 3) heeft een klinisch relevante verbetering gemeten: (MD -0,52 punten (-0,87 tot -0,17) [Bel 2014]	significante en klinisch relevante verbetering, gemeten met SGRQ [Bell 2014, Ortega 2014, Chupp 2018]

reslizumab [Castro 2011]	ca. 50-60%	verbetering	geen gegevens voor indicatie ernstig astma	significante verbetering gemeten met ACQ, maar niet klinisch relevant (MD -0,26 (-0,36 tot -0,16) uit meta-analyse [Li 2017])	significante verbetering maar niet klinisch relevant, gemeten met AQLQ
benralizumab [Bleecker 2016]	ca. 25-60%	verbetering	verlaging totaal gebruik OCS en 50% staken onderhoud OCS	significante verbetering met ACQ-6, maar niet klinisch relevant. Bij OCS-afhankelijk astma wel klinisch relevante verbetering in ACQ-6: -0,55 (-0,23 tot -0,86) [Nair 2017]	significante verbetering maar niet klinisch relevant, gemeten met AQLQ
dupilumab [Castro 2018]	ca. 50-60%	verbetering	verlaging totaal gebruik OCS en 50% staken onderhoud OCSx	significante verbetering met ACQ-5. Niet klinisch relevant bij dosering 200mg/2 weken. Wel klinisch relevant bij 300mg/2 weken én >300 eos/microL (MD -0,55 (-0,90 tot -0,20) [Wenzel 2016] en (MD -0,47 (-0,76 tot -0,18) [Rabe 2018])	significante verbetering, gemeten met AQLQ. In subgroep bij >300 eos/microL score AQLQ hoger en klinisch relevante verbetering

#### Conclusie:

- Monoklonale antilichamen (mAb) of biologicals hebben een plaats in de behandeling van ernstig astmapatiënten, in stap 5 van de medicamenteuze behandeling.
- De mAb zijn geïndiceerd bij astmapatiënten met type 2 ontstekingsreactie en grijpen aan in dit ontstekingsproces.
- De mAb worden als add on toegepast en zijn geen vervanging van ICS of luchtwegverwijders.
- De uiteindelijke keuze van het monoklonaal antilichaam hangt af van het klinisch beeld, de aard van de inflammatie, de frequentie van toediening, de wens van de patiënt en de mogelijkheden voor zelftoediening.
- Het effect van de behandeling met een mAb moet na 4 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Het besluit om de behandeling te continueren wordt gebaseerd op zowel objectieve metingen alsook subjectieve beoordeling. Er is nog geen eenduidigheid hoe een respons gedefinieerd dient te worden, maar meegenomen wordt de OCS-dosering, astma-aanval frequentie, astmacontrole, kwaliteit van leven en longfunctie.

## 29. AFBOUWEN ICS

De invloed op de astmacontrole wanneer inhalatiemedicatie afgebouwd wordt, is in diverse studies en reviews onderzocht. Hierbij kunnen verschillende manieren van afbouwen onderscheiden worden.

### Verminderen ICS-dosering

Het risico op een longaanval na het verminderen van de onderhoudsdosering ICS is onderzocht in een systematische review van RCT's (n=6). De populaties waren patiënten met stabiel astma (gedurende  $\geq 4$  weken). Het bleek dat het relatieve risico op een longaanval gelijk was voor de groep die ICS-dosering verminderde, vergeleken met de groep die de ICS-dosering continueerde bij een gemiddelde follow-up van 22 weken. De auteurs concludeerden dat hiermee de huidige richtlijnen ondersteund worden, die adviseren om de ICS-dosering met 25-50% te verminderen na een periode van stabiel astma [Hagan 2014].

In een retrospectieve studie (n=26.292 patiënten) is onderzocht wat de langetermijntuitkomsten zijn van het afbouwen van astmamedicatie bij stabiel astma. De definitie voor afbouwen was een vermindering van  $\geq 50\%$  van de onderhoudsdosering ICS. De primaire uitkomst was de tijd tot de eerste longaanval na het afbouwen van de onderhoudsdosering. Het bleek dat 52% van de studiepopulatie een longaanval had in de 24 maanden volgend op het afbouwen. 7% moest hiervoor naar de eerste hulp of kreeg een ziekenhuisopname vanwege de longaanval. Binnen 2 jaar na het afbouwen bleek 32% van de populatie een longaanval te hebben. Hoe langer de astmapatiënt stabiel was alvorens afgebouwd ging worden, hoe kleiner het risico op een longaanval: 44% bij < 4 maanden stabiel astma, 30% bij 8-11 maanden en 21% ( $p < 0,001$ ) vanaf 12 maanden stabiel astma [RANK 2015].

### **Afbouwen naar 'zo nodig' of 'intermitterend' ICS-gebruik**

In een systematische review en meta-analyse zijn de effecten onderzocht van het afbouwen van onderhoudsdosering ICS naar 'zo nodig'-gebruik van ICS bij patiënten met goede astmacontrole. Na uitgebreide screening van publicaties (n=3.025) bleken slechts 2 studies (RCT's) geïncludeerd te kunnen worden. Er kon vanwege onvoldoende bewijs geen conclusie getrokken worden ten aanzien van het risico op longaanvallen tussen continu en 'zo nodig'-gebruik van ICS (follow-up was 6 tot 10 maanden). Daarentegen was er wel bewijs dat de groep die ICS niet had afgebouwd meer symptoomvrije dagen bleek te hebben dan de groep die was afgebouwd naar 'zo nodig'-gebruik (standaard gemiddeld verschil = 0,26; 95%-BI: 0,02-0,49;  $p=0,03$ ) [Gionfriddo 2015]. De auteurs geven echter aan dat het niet duidelijk is in hoeverre deze bevinding klinisch relevant is.

Een belangrijk vraagstuk is of ICS intermitterend dan wel continu gebruikt dienen te worden door astmapatiënten. In 2013 is hierover een Cochrane-review verschenen, waarbij zowel kinderen als volwassenen met persisterend astma (n=1.211, follow-up 12-52 weken) werden meegenomen. Er werden 6 RCT's geïncludeerd: twee trials betroffen kinderen die nog niet naar school gingen, twee trials betroffen naar schoolgaande kinderen en twee trials volwassenen. De primaire uitkomst was het risico op longaanvallen, waarbij behandeling met een stootkuur van orale corticosteroïden nodig is. Uit de resultaten lijkt intermitterend gebruik van ICS even effectief te zijn op de primaire uitkomst als continu gebruik, maar de kwaliteit van dit bewijs is zo laag dat de onderzoekers hierover geen uitspraak willen doen. Ten aanzien van de secundaire uitkomsten zoals longfunctie, luchtweginflammatie, astmacontrole en het gebruik van luchtwegverwijders, bleek dagelijks ICS-gebruik echter superieur te zijn aan intermitterend gebruik [Chauhan 2013].

### **Stoppen met ICS-gebruik**

Het risico op een longaanval na het stoppen met laag gedoseerde ICS is eveneens onderzocht in een systematische review van RCT's (n=7). De onderzochte populaties waren patiënten met stabiel astma (gedurende  $\geq 4$  weken). Na een gemiddelde follow-up van 27 weken bleek dat het relatieve risico op een longaanval hoger was in de groep die gestopt was met ICS, dan in de groep die ICS-gebruik continueerde (RR=2,35; 95%-BI: 1,88-2,92;  $p < 0,001$ ). Tevens was in de stopgroep een afname van het FEV1 en een toename van de astmasymptomen. De conclusie van deze review is dat astmapatiënten bij wie de klachten stabiel zijn op een onderhoudsdosering ICS, beter niet kunnen stoppen met ICS [Rank 2013].

### **Stoppen met LABA bij LABA/ICS-behandeling**

In een Cochrane-review is onderzocht wat het effect is van het stoppen van LABA versus het continueren van LABA, in combinatie met een ICS-behandeling bij volwassen astmapatiënten met stabiel astma. Er werden 5 RCT's (n=2781) geïncludeerd met een studieduur tussen de 12 en 24 weken. Tussen de studies verschilden de definities van 'stabiel astma', en het meeste bewijs was matig van kwaliteit.

De auteurs concluderen dat het niet zeker is of het stoppen met LABA het risico op een longaanval verhoogt (OR=1,74; 95%-BI: 0,83-3,65). En alhoewel het stoppen met LABA een verslechtering gaf van de scores op de astma control questionnaire (ACQ) en op de astmagerelateerde kwaliteit van leven, leverde dit onvoldoende bewijs om aan te tonen of dit een effect had op ernstige bijwerkingen of ernstige longaanvallen (resultierend in een ziekenhuisopname). Hiervoor zijn langer durende studies nodig [Ahmad 2015].

Er is getracht een vergelijkbare Cochrane-review uit te voeren voor kinderen (< 18 jaar) met stabiel astma, maar er blijken geen studies te zijn die het discontinueren van LABA bij ICS-behandeling bij deze populatie onderzocht hebben. De auteurs concluderen dat het teleurstellend is dat zo'n belangrijk onderwerp niet onderzocht is en ze pleiten voor een langdurende (> 6 maanden) RCT die groot genoeg is om kinderen van diverse leeftijden te includeren [Kew 2015b].

GINA 2021 adviseert om bij het afbouwen van ICS/LABA-doseringen de ICS component te verminderen en de LABA-behandeling te continueren (zie tabel E).

## Afbouw adviezen in diverse richtlijnen

In verschillende astmarichtlijnen wordt geadviseerd om de ICS-onderhoudsbehandeling bij astmapatiënten af te bouwen als ten minste 3 maanden de astmasymptomen onder controle zijn en de longfunctie stabiel is. In geval van risicofactoren voor longaanvallen of blijvende luchtwegobstructie wordt aangeraden alleen onder nauwgezette supervisie af te bouwen. In de GINA-richtlijn wordt geadviseerd om af te bouwen naar de laagst mogelijke dosis, die zowel de symptomen als de longaanvallen onder controle houdt: per interval van 3 maanden kan de ICS-dosering verlaagd worden met 25-50%. Er wordt afgeraden om de ICS compleet te stoppen, tenzij dit tijdelijk nodig is om de astmadiagnose te bevestigen. Bij het afbouwen van ICS/LABA-doseringen wordt de ICS-component verminderd en de LABA-behandeling gecontinueerd. Het tijdstip van afbouwen dient goed gekozen te worden, dus niet bij een luchtweginfectie, tijdens een reis/vakantie of zwangerschap [GINA 2021]. In tabel E worden handvaten gegeven voor het afbouwen.

Tabel E (bron: GINA 2021: box 3-7): Afbouwen onderhoudsmedicatie bij goede astmacontrole afgeleid van GINA guideline)

Huidige astma onderhoudsmedicatie en dosering	Afbouwopties ( per interval van 3 maanden)
<b>ICS/LABA afbouwen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Matig tot hoge dosis ICS/LABA (als onderhoudsmedicatie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continueer de combinatie ICS/LABA waarbij de ICS dosis met 50% verminderd wordt. Het stoppen van de LABA geeft aanzienlijk meer kans op verslechtering van de astma.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medium dosering ICS/LABA (als 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bouw af naar lage dosering ICS/LABA (als 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lage dosering ICS/LABA (als 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verminder ICS/LABA tot 1x daags als onderhoudsmedicatie en continueer met 'zo nodig' ICS/LABA.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lage dosis ICS/LABA (als onderhoudsmedicatie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verminder ICS/LABA tot 1x daags. Het stoppen van de LABA geeft aanzienlijk meer kans op verslechtering van de astma.</li> </ul>
<b>ICS afbouwen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Matig tot hoge dosis ICS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verminder de ICS-dosis met 50%.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lage dosis ICS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ga over op 1x daagse dosering ICS (budesonide, ciclesonide, mometason) [Masoli 2004, Boulet 2006].</li> </ul>
<b>ICS of LTRA stoppen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lage dosis ICS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verminder ICS tot 1x daags.</li> <li>Ga over op 'zo nodig' ICS/formoterol (overweeg 'zo nodig' ICS bij 'zo nodig' SABA als alternatief).</li> <li>Het volledig stoppen met ICS wordt niet geadviseerd bij volwassenen met een verhoogd risico op longaanvallen.</li> </ul>

### Conclusies:

- Bij astmapatiënten die minimaal 3 maanden hun astma onder controle hebben en een stabiele longfunctie hebben, kan geadviseerd worden om de onderhoudsmedicatie af te bouwen. Per 3 maanden kan de ICS-dosering met 25-50% verlaagd worden tot een dosering waarbij de astma stabiel is/blijft.
- Het risico op een longaanval lijkt kleiner – na dosisvermindering van de ICS – naarmate de voorafgaande periode van astmastabiliteit langer is.
- Het dagelijks gebruik van (lage doses) ICS is gunstiger ten aanzien van longfunctie, luchtweginflammatie, astmacontrole en het gebruik van luchtwegverwijders, dan het intermitterend gebruik van ICS.

- Het geheel stoppen van ICS-gebruik bij stabiel astma geeft een verhoogd risico op longaanval en een toename van de astmasymptomen. Het volledig stoppen met ICS wordt daarom niet geadviseerd bij volwassenen die een verhoogd risico op longaanvallen hebben.
- Bij het afbouwen van ICS/LABA-doseringen wordt de ICS-component verminderd en de LABA-behandeling gecontinueerd, of wordt er overgestapt naar een minder frequente ICS/LABA-dosering.
- Door gebrek aan voldoende onderzoek kan er geen conclusie getrokken worden ten aanzien van het effect van overstappen van ICS op een LTRA.

### 30. ANTICHOLINERGICA (SAMA, LAMA)

Parasympatholytica worden ook wel anticholinergica of muscarinereceptorantagonisten genoemd. Ze remmen in de luchtwegen de effecten van acetylcholine door een competitieve blokkade van de muscarine M3-receptoren, wat leidt tot relaxatie van de gladde spieren en bronchodilatatie [KNMP 2021]. De in Nederland voor astma geregistreerde parasympatholytica zijn ipratropium, tiotropium en de combinatie glycopyrronium met indacaterol/mometason. Ipratropium is een kortwerkend parasympatholyticum, kortweg SAMA (short-acting muscarinic antagonist). Na inhalatie treedt de werking binnen 15 minuten in en houdt 4-6 uur aan. Tiotropium is een long-acting muscarinic antagonist, ofwel LAMA. De werking treedt binnen 30 minuten in en houdt langer dan 24 uur aan [KNMP 2021]. De LAMA's aclidinium en umeclidinium zijn alleen geregistreerd voor de behandeling van COPD [KNMP 2021]. Patiënten met Astma COPD Overlap (ACO) kunnen, naast astmamedicatie, ook baat hebben bij langwerkende muscarine-antagonisten [GINA 2021].

Ipratropium wordt bij ernstige longaanvallen bij volwassenen en bij ernstige longaanvallen met alarmsymptomen bij kinderen toegepast [noot longaanval] [KNMP2021, NHG astma 2020].

Tiotropium is de enige enkelvoudige LAMA die geregistreerd is voor de onderhoudsbehandeling van astma. De andere langwerkende LAMA-preparaten enkelvoudig of in combinatie met een ICS en/of LABA zijn niet geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma en worden ook niet als optie in de vigerende richtlijnen vermeld. In stap 3 van het astmabeleid bij volwassenen (zie module 1) kan aan de onderhoudsbehandeling met ICS+LABA, tiotropiumbromide toegevoegd worden [NHG astma 2020, GINA 2021].

#### Effectiviteit

##### **SAMA vs. placebo en SAMA+SABA vs. SABA**

In een Cochrane systematische review en meta-analyse uit 2004 (13 onderzoeken, n=205) werd het gebruik van parasympatholytica bij volwassen astmapatiënten vergeleken met een placebo. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken was beperkt. In deze onderzoeken werd een veelheid aan uitkomstmaten bestudeerd. De meta-analyse van de data werd beperkt tot 3 onderzoeken met 59 patiënten. Op de uitkomstmaten symptoomscore, patiëntvoorkeuren, uitval en bijwerkingen werd geen verschil aangetoond tussen ipratropium en placebo. Bij de uitkomstmaat PEF (peak expiration flow) was er wel een significant verschil tussen ipratropium en placebo, het gemiddelde verschil was 14,4 l/min (95%-BI 7,7 tot 21,1). Dit is klinisch niet relevant. De uitkomstmaat FEV1 is in dit onderzoek niet onderzocht. In de Cochrane-review werd tevens het effect van de combinatie van een SAMA+SABA vergeleken met een SABA (short-acting bèta-agonist) alleen. In de 9 geïncludeerde studies met in totaal 440 astmapatiënten werd geen significant verschil gevonden op astmasymptoomscores en PEF-waarden tussen de twee verschillende groepen. De kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken is volgens Westby et al. niet voldoende om een gefundeerde conclusie te trekken over het effect van kortwerkende muscarine-antagonisten bij astma [Westby 2004].

#### LAMA

Tiotropium wordt aangeraden in combinatie met ICS/LABA, waarbij de astmacontrole met alleen ICS/LABA onvoldoende is. De toegevoegde effectiviteit in klinisch onderzoek van deze triple therapie is twijfelachtig en gering. Daarom wordt tiotropium alleen aangeraden:

- vanaf stap 3 als mogelijk alternatief voor LABA;
- vanaf stap 4 als add on als de astma onvoldoende onder controle is met goed gebruik van ICS/LABA in voldoende hoge dosering.

##### **ICS+LAMA versus monotherapie ICS**

In een Cochrane-review is onderzocht wat het effect is van het toevoegen van een LAMA aan een behandeling met ICS versus monotherapie met ICS (in vergelijkbare doses) bij volwassenen met astma, waarbij de astma niet goed onder controle is.



Er werden 5 studies geïncludeerd (n=2.563, gemiddelde leeftijd 41-48 jaar), waarbij de studieduur varieerde van 12 tot 52 weken. Uit de analyse bleek dat het aantal longaanvallen (waarbij orale corticosteroïden – OCS – nodig waren) lager was in de groep die LAMA als toevoeging aan ICS kreeg, dan in de groep die dezelfde dosis ICS kreeg als monotherapie (OR=0,65; 95%-BI: 0,46-0,93. 4 studies, bewijs van hoge kwaliteit). Dit komt erop neer dat – over een periode van 21 weken – per 1.000 patiënten er 27 mensen minder een longaanval hebben indien LAMA toegevoegd wordt aan een ICS-therapie. Ernstige bijwerkingen en longaanvallen waarvoor ziekenhuisopname vereist is, kwamen zelden voor, en de effecten waren te onnauwkeurig om duidelijke conclusies te kunnen trekken. De auteurs concluderen dat bij volwassenen die ICS zonder LABA gebruiken, de toevoeging van LAMA resulteert in een afname van het aantal longaanvallen waarbij OCS-behandeling nodig is, en in een verbetering van de longfunctie. Het blijft onduidelijk of de toevoeging van LAMA zeldzame ernstige bijwerkingen geeft, en of het effect heeft op longaanvallen waarvoor een ziekenhuisopname vereist is. Hiervoor zijn langer durende onderzoeken nodig (tot 52 weken) [Anderson 2015]. Ook in een recentere systematische review en meta-analyse (15 RCT's, n=7.122), waarin toevoeging van LAMA werd vergeleken met een placebo en met toevoeging van LABA (zie verderop), is gevonden dat toevoeging van LAMA, vergeleken met toevoeging van een placebo aan ICS, een significante risicoreductie op longaanvallen heeft waarbij orale corticosteroïden – OCS – nodig waren (RR, 0,67 [95%-BI, 0,48 tot 0,92]; RD -0,02 [95%CI, -0,04-0,00] [Sobieraj 2018].

### **ICS+LAMA vs. ICS-dosisverhoging**

In een andere Cochrane-review is onderzocht wat het effect is van een toevoeging van LAMA aan ICS versus dosisverhoging van ICS bij volwassenen met astma. Slechts een RCT (n=210, cross over design, 14 weken behandeling) bleek geïncludeerd te kunnen worden: hierbij werd het toevoegen van tiotropium vergeleken met oplopende doseringen beclomethason.

De verschillen tussen de beide behandelingen waren te klein of te onnauwkeurig om een voorkeur voor een van beide behandelingen te kunnen uitspreken. De auteurs concluderen dat hiervoor langer durende RCT's nodig zijn met twee ICS-groepen (in plaats van cross over) [Evans 2015].

### **ICS+LAMA vs. ICS+LABA**

In een Cochrane systematische review en meta-analyse uit 2015 van Kew et al. werden vier onderzoeken geïncludeerd met in totaal ongeveer 2.000 patiënten die onvoldoende reageren op monotherapie met inhalatiecorticosteroïden (ICS) (looptijd 14-24 weken). Er werd gekeken naar het add-on effect van LAMA (tiotropium vernevelvloeistof) in vergelijking met LABA (salmeterol). Er werd geen significant verschil gevonden in het aantal longaanvallen (gemeten middels inname van orale corticosteroïden) tussen de beide groepen, maar de betrouwbaarheid van de uitkomst is laag door de onderlinge verschillen in uitkomsten tussen de studies. De kwaliteit van bewijs op ernstige bijwerkingen was laag vanwege de lage incidentie van ernstige bijwerkingen. De patiënten met ICS+LAMA scoorden net iets slechter op kwaliteit van leven (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) en astmacontrole (Asthma Control Questionnaire, ACQ). De resultaten zijn statistisch significant en de kwaliteit van het bewijs is hoog, maar door de kleine verschillen niet klinisch relevant. Er werd een klein voordeel gemeten op de FEV1-waarde in het voordeel van LAMA ten opzichte van LABA (MD 0,05 L, 95%-BI 0,01-0,09; n=1.745, 4 studies). De onderlinge verschillen tussen de studies waren echter groot en het is onduidelijk of de resultaten klinisch relevant zijn. De auteurs concluderen dat vanwege de lage bewijslast van de gunstige effecten van LAMA+ICS in vergelijking met LABA+ICS en de veel grotere bewijslast van LABA vs. placebo bij patiënten die onvoldoende reageren op ICS, er vooralsnog geen reden is om aan te nemen dat LABA vervangen kan worden door LAMA als add-on-therapie bij astma die niet onder controle is op ICS [Kew 2015a]. Ook in een recentere systematische review en meta-analyse waarin 15 RCT's (N=7.122) geïncludeerd werden, was de conclusie dat toevoeging van LAMA geen significante verbetering gaf in het aantal longaanvallen (RR, 0,87 [95%CI, 0,53-1,42]; RD, 0,00 [95%-BI, -0,02-0,02] [Sobieraj 2018].

In de BELT-trial (RCT) – die in hetzelfde jaar gepubliceerd is als de Cochrane-review van Kew et al. (2015) – is gedurende een langere tijd (18 maanden) onderzocht wat het effect is van het toevoegen van LABA versus LAMA aan een ICS-behandeling. De onderzoekspopulatie bestond uit volwassenen negroïde patiënten met matig tot ernstig astma, die ondanks ICS-behandeling onvoldoende astmacontrole hadden. Er bleken tussen de ICS/LAMA- (n=532) en de ICS/LABA-groep (n=538) geen significante verschillen te zijn ten aanzien van de tijd tot een longaanval, verbetering van de longfunctie (FEV1) en van astmasymptomen (ACQ-scores). De onderzoekers concludeerden dat voor negroïde volwassen astmapatiënten de combinatie ICS/LABA niet superieur is aan de combinatie ICS/LAMA [Wechsler 2015].

### **ICS/LABA+LAMA vs. ICS/LABA**

In GINA wordt de toevoeging van tiotropium vernevelvloeistof aan de astmabehandeling als behandeloptie aanbevolen voor astmapatiënten  $\geq 12$  jaar, die een historie van longaanvallen hebben en niet uitkomen met een onderhoudsbehandeling met een middelhoog gedoseerd ICS en LABA. De basis hiervoor is de meta-analyse van Rodrigo 2015 [GINA 2021]. Deze meta-analyse levert slechte kwaliteit van bewijs. Rodrigo heeft voor de meta-analyse in totaal 3 studies geïnccludeerd met in totaal 1.119 patiënten. Deze studies betroffen allen studies van Kerstjens et al. en waren gesponsord. De looptijd van een van de studies betrof slechts 8 weken (n=212). De conclusie van Rodrigo et al. is dat tiotropium als toevoeging aan de combinatie ICS/salmeterol het aantal longaanvallen vermindert ten opzichte van ICS/LABA alleen (RR 0,70; 95%-BI 0,53-0,94;  $p < 0,02$ ; NNTB 17, n=1.119). Een longaanval werd gedefinieerd als het nodig hebben van OCS voor minimaal 3 dagen. Tiotropium werd volgens de onderzoekers goed getolereerd en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd [Kerstjens 2011, Kerstjens 2012, Rodrigo 2015].

Dat de kwaliteit van bewijs voor toevoeging van een LAMA aan de onderhoudsbehandeling twijfelachtig is, bewijst ook de Cochrane-review van Kew et al. (2016) en Sobieraj et al. (2018). Kew et al. onderzochten eveneens het effect van het toevoegen van LAMA aan de bestaande onderhoudsbehandeling met ICS/LABA bij volwassen astmapatiënten met ongecontroleerd astma. De reviews van Kew 2016 en Rodrigo 2015 rapporteerden over dezelfde RCT's van Kerstjens et al. (2012). De studie van Kerstjens (2011) met een looptijd van 8 weken werd door Kew et al. echter verworpen. Als derde studie includeerde Kew et al. een Japans onderzoek, eveneens gesponsord door Boehringer met medewerking van Pfizer. Uit een subanalyse van de studies van Kerstjens (2012) bleek dat bij patiënten met ernstig astma het toevoegen van tiotropium aan ICS/LABA-behandeling mogelijk reductie kan geven in het aantal patiënten dat een longaanval krijgt (n=907, looptijd 48 weken). Het verschil was echter statistisch niet significant (OR 0.76; 95%-BI 0.57- 1.02). Uit de overige analyses van de drie RCT's (n=1.197) bleek dat het toevoegen van LAMA ten opzichte van een placebo geen duidelijke verbeteringen gaf van de kwaliteit van leven. Het bewijs was inconsistent ten aanzien van toe- of afname van ernstige bijwerkingen. Ten aanzien van niet-ernstige bijwerkingen, longfunctie en astmacontrole lijkt het toevoegen van tiotropium vernevelvloeistof 5 mcg/dag wel een klein voordeel te hebben ten opzichte van behandeling met alleen ICS/LABA. Longaanvallen die tot een ziekenhuisopname leidden kwamen zo zelden voor dat er geen conclusies getrokken kunnen worden ten aanzien van de voor- of nadelen van het toevoegen van tiotropium [Kew 2016a]. Sobieraj et al. (2018) vonden ook geen significante verbetering van een triple therapie met LAMA, ICS en LABA ten opzichte van ICS+LABA (RR, 0.84 [95%-BI, 0.57 to 1.22]; RD, -0.01 [95%-BI, -0.08 to 0.07]) [Sobieraj 2018].

### **Glycopyrronium/indacaterol/mometason**

De combinatie glycopyrronium met indacaterol/mometason in één inhalator is in 2020 geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van astma. In fase-III onderzoek voor registratie werd deze triple-therapie vergeleken met fluticason(propionaat)/salmeterol en met indacaterol/mometason. De triple-therapie was effectief in het verminderen van het aantal longaanvallen (rate ratio 0,60 voor hoge doseringen glycopyrronium/indacaterol/mometason vs. hoge dosering fluticason(propionaat)/salmeterol; 95%-BI 0,50-0,72). De astmacontrole gemeten met de ACQ-7 leek bij de triple-therapiegroep beter in vergelijking met ICS/LABA-groepen, maar het verschil in proportie van een klinisch relevante verbetering was niet significant. Wel werd een significante verbetering van de longfunctie (FEV1 en piekflow) waargenomen bij de triple-therapie [Kerstjens 2020].

### **Umeclidinium/fluticasonfuroaat/vilanterol**

Voor de inhalator met umeclidinium/fluticasonfuroaat/vilanterol, een combinatie van LAMA/ICS/LABA in een éénmaaldaagse dosering, is in juli 2019 uitbreiding van de indicatie met onderhoudsbehandeling astma aangevraagd bij de EMA. Deze is echter geweigerd. Het fase-III onderzoek laat weinig verschil zien tussen de ICS/LABA en de ICS/LABA mét umeclidinium. Toevoeging van umeclidinium liet geen significant effect op longaanvallen zien, maar wel op de longfunctie (verbetering FEV1) bij gebruik van een hogere dosering umeclidinium 62,5 microgram/dag. Deze verbetering in longfunctie uit zich niet in een verbetering in astmacontrole en lijkt daarmee weinig klinisch relevant voor de onderzoeksgroep [Lee 2020].

### **Beclomethason/formoterol/glycopyrronium**

Sinds januari 2021 is ook de combinatie beclomethason/formoterol/glycopyrronium (BDP/FF/G; 87/5/9  $\mu\text{g}$ ) in één dosisaerosol geregistreerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met astma die niet voldoende onder controle zijn met een onderhoudscombinatie van een LABA en een middelmatige dosis ICS, en die het afgelopen jaar één of meer astma-longaanvallen hebben gehad. De triple-therapie is onderzocht in de TRIMARAN-studie en is vergeleken met ICS/LABA (BDP/FF; 100/6  $\mu\text{g}$ ).

Ongecontroleerde astmapatiënten die worden behandeld met de triple-therapie BDP/FF/G laten een significante hogere FEV1 van 57 ml zien ten opzichte van de patiënten die behandeld zijn met de combinatietherapie BDP/FF ( $p=0,0080$ ) [Virchow 2019]. Daarnaast toont de studie aan dat behandeling met de triple-therapie BDP/FF/G resulteert in significant minder matige-en ernstige longaanvallen van 15% vergeleken met de combinatietherapie ( $p=0,033$ ). Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar in beide armen [Virchow et al. 2019].

### **Effectiviteit bij kinderen (< 18 jaar)**

Op het moment van schrijven worden de NHG-Standaard Astma bij kinderen en de NVK-richtlijn astma bij kinderen herzien. Mogelijk dat tiotropium in het Nederlandse astmabeleid een prominentere plek krijgt na herziening van de vigerende richtlijnen.

### **Effectiviteit bij inspanningsastma**

Het gebruik van ipratropium bij inspanningsastma is minder effectief dan SABA [Parsons 2013; Dryden 2010; Spooner 2003].

### **Contra-indicaties**

Ipratropium en tiotropium zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor parasymphaticolytica in het algemeen, maar voor atropine en atropinederivaten in het bijzonder [KNMP 2021]. Vanwege het ontbreken van gegevens over tiotropium bij patiënten met astma is voorzichtigheid geboden bij een recent myocardinfarct, ernstige hartritmestoornissen en ernstig hartfalen [KNMP 2021, Beasley 2012]. Bij matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <50 ml/min) adviseert de fabrikant van tiotropium voorzichtigheid vanwege een verhoogde blootstelling.

### **Veiligheid/bijwerkingen**

Uit de beschikbare reviews zijn geen ernstige bijwerkingen naar voren gekomen bij het gebruik van ipratropium of tiotropium. Door de korte follow-up duur van de RCT's kan geen uitspraak worden gedaan over zeldzame bijwerkingen [Anderson 2015, Griffiths 2013, Kew 2015b, Rodrigo 2015, Teoh 2012]. De vaakvoorkomende bijwerkingen (1-10%) van ipratropium zijn: hoofdpijn, droge mond, heesheid, hoest, irritatie aan de keel, misselijkheid, duizeligheid en gastro-intestinale motiliteitsstoornissen [KNMP 2021]. De bijwerkingen die soms (0,1-1%) voorkomen, zijn: tachycardie, hartkloppingen en droge keel. Een vaakvoorkomende bijwerking (1-10%) van tiotropium is een droge mond. De incidentie hiervan bij astma is 1,2%. Bijwerkingen die soms (0,1-1%) voorkomen, zijn: hartritmestoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, smaakstoornissen, bronchospasmen, hoest, candidiasis, stemstoornissen, obstipatie, huiduitslag, jeuk, mictiestoornissen en urineretentie [KNMP 2021].

### **Conclusies**

- Het toevoegen van tiotropium bij volwassenen kan overwogen worden als de astmacontrole onvoldoende is, met goed gebruik en voldoende hoge dosering van een ICS/LABA-onderhoudsbehandeling. Ook kan het als alternatief voor LABA overwogen worden.
- In GINA 2021 heeft tiotropium ook een plek in de behandeling van astma bij kinderen. Mogelijk dat tiotropium in het Nederlandse astmabeleid een prominentere plek krijgt na herziening van de vigerende richtlijnen.
- De toepassing van ipratropium is bij volwassenen beperkt tot ernstige longaanvallen.

## **31. E-HEALTH**

De laatste jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest op het gebied van electronic-health (e-health), ook wel mobile-health (m-health), telehealth, telemedicine of e-monitoring genoemd. In de literatuur zijn onder andere onderzoeken te vinden naar het gebruik van apps, sms, internet, remote presence solutions (RPS) en real time medication monitoring (RTMM) bij astma. De kwaliteit van veel onderzoeken die gedaan zijn naar de effectiviteit van e-health op astmacontrole en therapietrouw bij astma is echter gering, mede door de kleinschalige opzet van de interventies. E-health-interventies werden in de onderzoeken veelal vergeleken met standaardzorg. Wat de standaardzorg precies inhield, werd niet vermeld. Daardoor is ook niet duidelijk of de buitenlandse studies te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie. De auteurs van een systematische review uit 2015 naar de effectiviteit van e-health op de astmacontrole, concludeerden op basis van 813 artikelen met een follow-up-tijd van 6 maanden tot een jaar, dat e-health geen effect lijkt te hebben op astmasymptoomscores, maar dat andere mogelijke voordelen niet uitgesloten kunnen worden. Met voordelen worden de niet in deze studie onderzochte uitkomsten bedoeld, zoals minder longaanvallen, minder ziekenhuisopnames en minder bezoeken aan de spoedeisende hulp [Zhao 2015].

In een systematische Cochrane is gekeken naar randomised controlled trials (RCTs) die zelfmanagementinterventies met behulp van smartphone-apps vergeleken met zelfmanagementinterventies op traditionele wijze voor astmapatiënten. De primaire eindpunten waren symptoomscores, aantal afspraken bij de arts gerelateerd aan longaanvallen of complicaties, en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. In totaal voldeden twee RCT's aan de criteria met in totaal 408 astmapatiënten. De ene studie toont aan dat een smartphone-app significante effecten heeft op de eindpunten, maar de andere studie toont dit juist niet aan. De conclusie van het onderzoek was dat het huidige bewijs niet genoeg is om het gebruik van smartphone- en tablet-apps voor zelfmanagementinterventies bij astma te adviseren [Belisario 2013].

In een systematische Cochrane-review (2016) werd het verschil in effectiviteit en veiligheid onderzocht tussen zorg op afstand versus standaard face-to-face-zorg bij astma. Er werden RCT's geïnccludeerd met volwassenen en kinderen die een vorm van technologische zorg op afstand hadden gekregen. Studies met automatische e-health-interventies zonder persoonlijk contact met een zorgprofessional werden niet meegenomen. In totaal werden er 4 studies geïnccludeerd met 792 patiënten. Er werd geen verschil gemeten in de ACQ (Asthma Control Questionnaire) of AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) tussen zorg op afstand en face-to-face-zorg. Ook werd er geen significant verschil gevonden in het aantal longaanvallen (36 longaanvallen per 1000 bij zorg op afstand vs. 21 per 1000 face-to-face; OR 1,74, 95%-BI 0,41-7,44; een studie met 278 patiënten) [Kew 2016b].

In een Australische geclusterde gerandomiseerde studie is het effect van een herinnering voor een gemiste dosis en feedback op de therapietrouw gedurende 6 maanden onderzocht. Een apparaat gekoppeld aan de inhaler registreerde de tijd en de datum van alle inhalaties, en stuurde 2 keer per dag een herinnering bij een gemiste dosis. Het primaire eindpunt astmacontrole verbeterde na 6 maanden, maar dit effect was niet significant. De therapietrouw verbeterde wel significant in vergelijking met de controlegroep (73% ± 26% vs. 46% ± 28% van de voorgeschreven dagelijkse dosis,  $p < 0,0001$ ) [Foster 2014]. In een kleine vervolgstudie werden 18 astmapatiënten geïnterviewd naar hun mening en ervaringen over dit apparaat. Zij vonden het gebruik acceptabel en nuttig om hun houding en gedrag met betrekking tot therapietrouw te verbeteren. Sommige patiënten zouden mogelijk voordeel kunnen hebben bij een langere ondersteuning dan deze 6 maanden [Foster 2017].

## Nederland

Vasbinder et al. (2016) hebben in Nederland een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd naar e-monitoring van astmathherapie op het verbeteren van de therapietrouw van ICS bij kinderen (e-MATIC). Er werd gekeken naar het effect van RTMM en sms op therapietrouw bij ICS, astmacontrole, kwaliteit van leven gerelateerd aan astma, longaanvallen en kosteneffectiviteit. De onderzoekspopulatie bestond uit 209 kinderen van 4-11 jaar die een ICS gebruikten. Zij kregen een RTMM-apparaat gekoppeld aan hun dosis-aerosol die de tijd en de datum van alle inhalaties registreerde. Alleen de interventiegroep ontving een sms als er een dosis bijna was vergeten. De follow-up was 12 maanden. De gemiddelde therapietrouw was hoger in de interventiegroep (69,3%) dan in de controlegroep (57,3%). Er werd geen verschil gevonden in astmacontrole, kwaliteit van leven of longaanvallen. De kosten waren hoger in de interventiegroep, maar dit verschil was niet statistisch significant [Vasbinder 2016].

In een Nederlands geclusterd gerandomiseerd onderzoek in 66 apotheken werd gekeken naar de effectiviteit van de Adolescent Adherence Patient Tool (ADAPT) in het verbeteren van de therapietrouw van adolescenten (12-18 jaar) met astma. De ADAPT bestaat uit een app, gekoppeld aan een desktopapplicatie voor zorgverleners (in dit geval een apotheker). De app bevat verschillende functies om de therapietrouw te verbeteren, zoals een vragenlijst om de astmacontrole te bepalen, korte clips met informatie over medicatie en astma, een herinnering voor het innemen van de medicatie, een chatfunctie met andere astmapatiënten en een chatfunctie met de apotheker. De desktopapplicatie geeft de apotheker inzicht in de data van de appgebruiker en de mogelijkheid voor het geven van feedback aan de patiënt. In totaal werden er 352 adolescenten astmapatiënten geïnccludeerd in de studie, waarvan 234 patiënten (147 in de controlegroep en 87 in de interventiegroep) hun deelname aan het onderzoek hebben afgerond. Bij de start en het einde van het onderzoek (na 6 maanden) werd als primair eindpunt zelfgerapporteerde therapietrouw (middels de Medication Adherence Report Scale (MARS)) en als secundaire eindpunten astmacontrole en kwaliteit van leven gemeten. Uit dit onderzoek bleek dat ADAPT de therapietrouw verbetert. Deze verbetering was groter bij adolescenten die naast een verminderde therapietrouw, ongecontroleerde astma hadden. ADAPT had geen effect op de uitkomsten astmacontrole en kwaliteit van leven [Kosse 2019a] [Kosse 2017]. Ook is gekeken naar de ervaringen van de apothekers en de patiënten bij het gebruik van ADAPT. Hieruit bleek dat zowel apothekers als patiënten veel voordelen van ADAPT zagen en positief waren over het gebruik [Kosse 2019b]. Verder is gekeken naar het 'normalization potential' van deze complexe e-health-interventie in de openbare apotheek. Deze geeft een indicatie van de haalbaarheid van implementatie.

Hieruit bleek dat normalisatie van e-health een complex continu proces is. ADAPT heeft de potentie om in de dagelijkse praktijk geïmplementeerd te worden. Aannemelijke implementatiebevorderende factoren zijn verbeteringen in de apotheek (zoals aanpassing werkproces, aanstellen van een 'product champion' (een persoon die toeziet op het implementatieproces), een passende vergoeding en ondersteuning door beroepsorganisaties [Kosse 2020].

Een pilotstudie (SMARAGD study) van Kuipers et al. laat zien dat electronic monitoring (EMI) mogelijk bijdraagt aan een betere therapietrouw (op basis van refill adherence/ uitgifte informatie apotheek) voor ICS-gebruik. Echter, dit had geen effect op het primaire eindpunt astmacontrole van de deelnemers. Dit onderzoek is met een kleine populatie uitgevoerd (n=39 interventiegroep, n=41 controlegroep). Meer onderzoek is nodig om dit te kunnen bevestigen [Kuipers 2017].

Online begeleidingsprogramma's zoals het SARA (Service apotheek raad en advies) programma kunnen ook ondersteuning bieden bij de begeleiding van de patiënt met astma bij het goed gebruik van inhalatiemedicatie.

Het SARA-programma is een e-health-applicatie gekoppeld aan een zorgschil. Met het SARA-programma krijgen patiënten na 2 weken via de mail een aantal korte vragen over hun ervaringen, twijfels of eventuele bijwerkingen. Op basis daarvan kan worden bepaald welk contact er verder nodig is. Soms wordt gevraagd of een patiënt nog eens langskomt in de apotheek voor een gesprek en/of een inhalatiecontrole, sommige vragen kunnen telefonisch beantwoord worden en soms wordt digitale ondersteuning aangeboden. De online omgeving van SARA biedt mogelijkheid tot contact, maar er staan onder andere ook inhalatie-instructiefilmpjes in, informatie over het gebruik en bijwerkingen van medicijnen, video's over astma alsook de pollenverwachting. Aandachtspunten ten aanzien van de inhalatie-instructie die bij het eerste begeleidingsgesprek gesignaleerd zijn, kunnen ook vastgelegd worden in SARA.

Bij de tweede uitgifte is er zorg voor zowel deze aandachtspunten als ook eventuele andere punten die gesignaleerd zijn aan de hand van de vragenlijst. Een van de genoemde voordelen uit de praktijk is onder andere het tijdig kunnen signaleren van knelpunten met de inhalatiemedicatie. Soms komt de patiënt na de eerste uitgifte pas na 1 maand of langer weer in de apotheek. In de tussentijd kan de patiënt de inhalatiemedicatie verkeerd gebruiken en een verkeerde techniek toepassen die moeilijk is af te leren. Het programma geeft inzicht in de groep patiënten die meer begeleiding nodig heeft en/of meer contact of begeleiding wenst. Het gericht kunnen vastleggen per patiënt wat de knelpunten zijn, draagt bij aan het leveren van zorg op maat [PW 2020]. Voor het effect van het SARA-programma loopt momenteel een studie die het effect van SARA op onder andere longaanvallen onderzoekt.

Mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden kunnen baat hebben bij e-health. Voordelen zijn beeldgebruik, voorleesfuncties, interactiviteit, gebruik in eigen tempo en eventueel gebruik met andere patiënten samen <https://www.pharos.nl/ehealth4all/>. De Quickscan digitale vaardigheden van patiënten kan gebruikt worden om een inschatting te krijgen van de digitale vaardigheden van de patiënt: <https://www.pharos.nl/kennisbank/quickscan-digitale-vaardigheden-van-uw-patienten/>

#### Conclusies:

- Op het gebied van e-health bij astma worden veel tools ontwikkeld, zoals het gebruik van apps, internetapplicaties, sms-diensten, remote presence solutions en real time medication monitoring.
- E-health lijkt een positief effect te hebben op de therapietrouw en veelbelovend te zijn in de begeleiding van de patiënt bij zijn medicatiegebruik.

- Adams 2001** Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD003274.
- Adams 2002** Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003530. doi: 10.1002/14651858.CD003530.
- Adams 2005** Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003135.
- Adams 2007** Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002310.
- Adeniyi 2012** Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339.
- Agache 2020** Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Hernández-Martín I, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Posso M, Rocha C, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Song Y, Steiner C, Schwarze J, Alonso-Coello P, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1023-1042.
- Agertoft 2000** Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1064.
- Ahmad 2015** Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 19;6:CD011306. doi: 10.1002/14651858.CD011306.pub2.
- Ahmedani 2013** Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Williams LK. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *PsychosomMed* 2013;75:305-10.
- Albertson 2016** Albertson TE1, Richards JR2, Zeki AA3. The combination of fluticasone furoate and vilanterol trifenate in the management of asthma: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2016 Feb;10(1):43-56. doi: 10.1177/1753465815619136. Epub 2015 Dec 14.
- Aldea Perona 2016** Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the VigiBase®. *Drug Saf*. 2016 Jan;39(1):69-78.
- Alexandre 2012** Alexandre L, Broughton T, Loke Y, Beales ILP, Meta-analysis: risk of esophageal adenocarcinoma with medications which relax the lower esophageal sphincter. *Diseases of the Esophagus* (2012) 25, 535–544 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01285.x
- Amelink 2014** Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven P, Pasma HR, Sterk PJ, Bel EH, Ten Brinke A. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma. *Respir Med*. 2014;108(3):438. and rinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4);CD003570.
- Andersen 2013** Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J* 2013;7:342-6.
- Anderson 2015** Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 24;8:CD011397. doi: 10.1002/14651858.CD011397.pub2.
- ARIA 2010** Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
- Armour 2013** Armour C, Reddel H, Fracp K, Lemay B, Bandana Saini B, Smith L. et al. Feasibility and Effectiveness of an Evidence- Based Asthma Service in Australian Community Pharmacies: A Pragmatic Cluster Randomized Trial. *Journal of Asthma*, 2013; 50(3): 302–309.
- Asthma UK** <https://www.asthma.org.uk/advice/living-with-asthma/fasting>
- Aziz 1998** Aziz I, Hall IP, McFarlane LC, Lipworth BJ. Beta2-adrenoceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:337.
- ATS 2019** Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):E70–E88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST.

- Baan 2012** Baan D, Heijmans M., Spreeuwenberg P., Rijken M. Zelfmanagement vanuit het perspectief van mensen met astma of COPD. NIVEL 2012.
- Bansal 2015** Bansal V, Mangi MA, Johnson MM, Festic E. Inhaled corticosteroids and incident pneumonia in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. *Acta Med Acad.* 2015;44(2):135-58. doi: 10.5644/ama2006-124.141.
- Barnes 1998** Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S1.
- Barnes 2007** Barnes NC. The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. *Prim Care Respir J* 2007; 16:149.
- Barnes 2013** Barnes P. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):901-6.
- Basheti 2007** Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Jun;119(6):1537-8.
- Bateman 2011** Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, Jenkins CR, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
- Bateman 2015** Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med* 2015; 3: 719-28.
- Bateman 2018** Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
- Bavel 1994** van Bavel J, Findlay SR, Hampel FC Jr, et al. Intranasal fluticasone propionate is more effective than terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 1994; 154:2699.
- Beasley 2012** Beasley R, Singh S, Loke YK et al., Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ.* 2012 Nov 9; 345:e7390.
- Beasley 2019** Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Harrison T, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
- Bel 2014** Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1189-97.
- Belisario 2013** Belisario MJS, Huckvale K, Greenfield G, Car J, Gunn LH Smartphone and tablet self management apps for asthma *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 27;2013(11).
- Benavides 2009** Benavides S, Rodriguez JC, Maniscalco-Feichtl M. Pharmacist involvement in improving asthma outcomes in various healthcare settings: 1997 to present. *Ann Pharmacother* 2009 Jan;43(1):85-97.
- Bereznicki 2013** Bereznicki BJ, Peterson G, Jackson S, Walters EH, George J, Stewart K, March GJ. Uptake and effectiveness of a community pharmacy intervention programme to improve asthma management. *J Clin Pharm Ther* 2013 Jun;38(3):212-8.
- Berger 2003** Berger WE, Kaiser H, Gawchik SM, et al. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate are equally effective for relief of nasal symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:16.
- Berger 2006** Berger W, Hampel F Jr, Bernstein J, et al. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:375.
- Berger 2015** Berger WE, Meltzer EO. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29:273.
- Bernstein 2015** Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, Toler WT, Forth R, Jacques L, Nunn C, O'Byrne PM. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma.* 2015;52(10):1073-83. doi: 10.3109/02770903.2015.1056350. Epub 2015 Aug 18.
- Bernstein 2018** Bernstein D, Andersen L, Forth R, Jacques L, Yates L. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in patients with asthma well controlled on ICS/LABA. *J Asthma*

- Bleecker 2016** Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
- Bleecker 2020** Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, Alacqua M, Tran N. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 1; 201(3): 276–293. Published online 2020 Feb 1. doi: 10.1164/rccm.201904-0903SO.
- Bonekat 2003** Bonekat HW, Hardin KA. Severe upper airway obstruction during sleep. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(2):191.
- Boreggo 2014** Boreggo LM, Fonseca JA, Pereira AM, Pinto VR, Linhares D, Morais-Almeida M. Development process and cognitive testing of CARATkids - Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children. *BMC Pediatr*. 2014 Feb 6;14:34.
- Boulet 2006** Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100:785-94.
- Boulet 2009** Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897-906
- Boulet 2012** Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012;106:651-60.
- Boulet 2013** Boulet LP. Asthma and obesity. *ClinExp Allergy* 2013;43:8-21.
- Bousquet 2001** Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S334.
- Bousquet 2004** Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125:1378.
- Brazzale 2015** Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology*. 2015;20:715–21.
- Brocklebank 2001** Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess*. 2001;5(26):1-149.
- Broekhuizen 2014** Broekhuizen BDL, Nijmeijer D, Ten Have-Drenthen LH. Inhalatoren bij astma en COPD. *Huisarts en Wetenschap* 2014;57(3):142-7.
- Brown 2000** Brown ES, Khan DA, Mahadi S. Psychiatric diagnoses in inner city outpatients with moderate to severe asthma. *Int J Psychiatry Med*. 2000;30(4):319.
- Bunch 2008** Bunch TJ, Packer DL, Jahangir A, et al. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1207Y1211.
- Burke 2012** Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):735-44
- Busse 2018** Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, Kelly HW, O'Byrne PM, Rabe KF, Chinchilli VM. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting beta2-agonists. *N Engl J Med* 2018;378:2497-505.
- CAHAG** [https://cahag.nhg.org/sites/default/files/content/cahag\\_nhg\\_org/images/gli\\_2012\\_0.pdf](https://cahag.nhg.org/sites/default/files/content/cahag_nhg_org/images/gli_2012_0.pdf), geraadpleegd op 30-08-2016
- Calapai 2014** Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology*. 2014;94:60–70.
- CAMP 2000** Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group (CAMP). *N Engl J Med* 2000; 343:1054.
- Campana 2013** Campana LM, Malhotra A, Suki B, et al. The effect of lung stretch during sleep on airway mechanics in overweight and obese asthma. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185:304Y312.
- Capewell 1990** Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, et al. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ* 1990; 300:1548.
- Carr 2012** Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1282.



- Carr 2018** Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 1;197(1):22-37.
- Carson 2013** Carson KV, Chandratilleke MG, Pico J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 30;(9).
- Castro 2011** Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1125-32.
- Castro 2018** Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496.
- Cates 2013** Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
- Cates 2018** Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, Sayer B, Waterson S. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD006922.
- Cawley 2003** Cawley MJ. Exercise-Induced Asthma. *Journal of Pharmacy Practice* 2003;16;1:59-67.
- Cazzola 2012** Cazzola M, Matera MG. Tremor and  $\beta(2)$ -adrenergic agents: is it a real clinical problem? *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 Feb;25(1):4-10. doi: 10.1016/j.pupt.2011.12.004. Epub 2011 Dec 24.
- CBS 2021** Nederland in cijfers; CBS statline. Centraal Bureau voor de Statistiek. [https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7052\\_95/table?ts=1566913641281](https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7052_95/table?ts=1566913641281) [ge raadpleegd op 5-2-2021]
- Chalmers 2002** Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
- Chan 1988** Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137: 1502Y1504.
- Chan 2011** Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620-9.
- Chauhan 2012** Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub3.
- Chauhan 2013** Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD009611.
- Chauhan 2014** Chauhan BF1, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 24;1:CD003137. doi: 10.1002/14651858.CD003137.pub5.
- Chauhan 2017** Chauhan BF, Bhupendrasinh FC, Jeyaraman MM, Mann AS, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 0.1002/14651858.CD010347.pub2.
- Cheung 1992** Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, et al. Long-term effects of a long-acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992; 327:1198
- Chmielewska 2015** Chmielewska M, Akst LM. Dysphonia associated with the use of inhaled corticosteroids. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*: June 2015 - Volume 23 - Issue 3 - p 255-259.
- Chung 2019** Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy*. 2019 Sep;74(9):1649-1659.
- Chupp 2017** Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):390-400.
- Ciftci 2005** Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2005;99:529Y534.
- Cockcroft 1993** Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, et al. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342:833.

- Coreno 2000** Coreno A, Skowronski M, Kotaru C and McFadden ER. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2000, 106(3), 500.
- Corren 2004** Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
- Cortés-Télles 2015** Cortés-Télles A, Torre-Bouscoulet L, Silva-Cerón M, Mejía-Alfaro R, Syed N, Zavorsky GS, et al. Combined effects of mild-to-moderate obesity and asthma on physiological and sensory responses to exercise. *Respir Med*. 2015;109:1397-403.
- Couroux 2009** Couroux P, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:62.  
CPAP. *Eur Respir J*. 1988;1: 902Y907.
- Crossingham 2021** Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, Fries A, Gowell M, Yasmin F, Richardson R, Webb P, O'Boyle E, Hinks TS. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 4;5(5):CD013518. doi: 10.1002/14651858.CD013518. pub2. PMID: 33945639; PMCID: PMC8096360.
- Cumming 1997** Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337:8.
- Day 1998** Day JH, Briscoe M, Widlitz MD. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:638.
- Day 2004** Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, et al. Randomized double-blind comparison of cetirizine and fexofenadine after pollen challenge in the Environmental Exposure Unit: duration of effect in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:59.
- Dahlen 2002** Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan 1;165(1):9-14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080.
- Dekhuijzen 2004** Dekhuijzen PNR. Kies de optimale inhalator. *PW* 2004 sept;139(36):1152-1157
- Dekhuijzen 2019** Dekhuijzen PNR, van Aalderen WMC, Kievits RMM, Kooistra J, Hagedoorn P, van Boven JFM. Voorzetkamers zijn niet één-op één uitwisselbaar *Pharmaceutisch Weekblad* 25 januari 2019; 154-4
- Dekhuijzen 2020** Dekhuijzen PNR, Hagedoorn P. Voorzetkamer nooit zomaar inwisselen voor een andere. *Pharmaceutisch Weekblad* 13 november 2020
- Demoly 2014** Demoly, P, Hagedoorn P, Boer de AH, Frijlink HW. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respr. Med*. Aug 2014;108(8):1195-1203.
- Derendorf 2006** Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006; 28:1042.
- Devouassoux 2007** Devouassoux G, Lévy P, Rossini E, Pin I, Fior-Gozlan M, Henry M, Seigneurin D, Pépin JL. Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):597.
- Di Lorenzo 2004** Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:259-67.
- van Dijk 2016** van Dijk L, Bouvy M, de Bakker D, van der Burgt S, Floor-Schreuding. Samenwerking tussen huisarts en openbaar apotheker: stand van zaken en mogelijkheden voor de toekomst. *Nivel* Mei 2016.
- Dijkstra 2006** Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Ten Hacken NH, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;61:105-10.
- Ding 2016** Ding B., Enstone A. (2016) Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights, *Expert Rev Respir Med* 2016 Mar 3; 10(3): 363-371.
- Dixon 2012** Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:508-15 e1-2.

- Dolovich 2005** Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines. American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71. doi: 10.1378/chest.127.1.335.
- Donahue 1997** Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997; 277:887.
- Donovan 2020** Donovan T, Milan SJ, Wang R, Banchoff E, Bradley P, Crossingham I. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 8;12(12):CD013432.
- Drummond 2008** Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2407.
- Dryden 2010** Dryden DM, Spooner CH, Stickland MK, Vandermeer B, Tjosvold L, Bialy L, Wong K, Rowe BH. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010 Jan.
- Duarte 2015** Duarte RL, Magalhães-da-Silveira FJ. Factors predictive of obstructive sleep apnea in patients undergoing pre-operative evaluation for bariatric surgery and referred to a sleep laboratory for polysomnography. *J Bras Pneumol.* 2015;41:440-8.
- Ducharme 2010** Ducharme FM1, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD005535. doi:10.1002/14651858.CD005535.pub2.
- Dusser 2007** Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604.
- Dutoit 1987** Dutoit JI, Salome CM, Woolcock AJ. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma but oral theophylline does not. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1174.
- Edelman 2000** Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, DeLucca PT, Gormley GJ, Pearlman DS. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med.* 2000;132(2):97.
- Elliot 2014** Elliott JP, Marcotullio N, Skoner DP, Lunney P, Gentile DA. Impact of student pharmacist-delivered asthma education on child and caregiver knowledge. *Am J Pharm Educ* 2014 Dec 15;78(10):188.
- Edris 2019** Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019 Aug 8;20(1):179.
- Engelkes 2015** Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015 Feb;45(2):396-407. doi: 10.1183/09031936.00075614. Epub 2014 Oct 16.
- Evans 2015** Evans D, Kew K, Anderson D, Boyter A. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 21;7:CD011437. doi: 10.1002/14651858.CD011437.pub2.
- Factsheet LAN Ongecontroleerd en ernstig astma** <https://www-medischcontact-nl.proxy.library.uu.nl/ds/folder/ernstigastma/assets/files/Factsheet%2520v2004.pdf>
- Farne 2017** Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 21;9(9):CD010834.
- FDA 2010** FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>
- FDA 2011** FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>
- FDA 2020** <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
- Fletcher 2020** Fletcher MJ, Tsiligianni I, Kocks JWH, Cave A, Chunhua C, Sousa JCD, Román-Rodríguez M, Thomas M, Kardos P, Stonham C, Khoo EM, Leather D, van der Molen T. Improving primary care management of asthma: do we know what really works? *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020 Jun 17;30(1):29.

- Flokstra 2018** Flokstra BM, Baretta H, Fonseca JA, van Heijst E, Kollen BJ, de Kroon J, van der Molen T, Tsiligianni I, de Jong C, Kocks J. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test with 1-week recall: Validation of paper and electronic version. *Allergy*. 2018 Dec;73(12):2381-2385. doi: 10.1111/all.13564. Epub 2018 Aug 13.
- Fonseca 2010** Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sa-Sousa A, Branco-Ferreira M, Fernandes L, Bousquet J. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy* 2010 Aug;65(8):1042-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02310.x. Epub 2010 Feb 1.
- Foster 2014** Foster JM, Usherwood T, Simth L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, Reddel HK. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Dec;134(6):1260-1268.
- Foster 2017** Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, Reddel HK. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Dec;134(6):1260-1268.
- Fokkens 2012** Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
- Fujita 2001** Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J, et al. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. *J Bone Miner Res* 2001; 16:782.
- Gani 2020** Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P, Veronica B, Gianenrico S. Oral health in asthmatic patients: a review : Asthma and its therapy may impact on oral health. *Clin Mol Allergy* 2020 Nov 7;18(1):22. doi: 10.1186/s12948-020-00137-2.
- Garbe 1997** Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277:722.
- Garbe 1998** Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998; 280:539.
- Garcia-Cardenas 2016** Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj S, Martinez-Martinez F, Rotta I, Fernandez-Llimos F. et al. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; 47: 1134-1143.
- Gebu 2015** Geneesmiddelgerelateerde caries en erosie. *Gebu* 2015; 49: 75-80.
- Geddes 1992** Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992; 47:404. Geraadpleegd op 03-12-2016.
- Gibson 2005** Gibson PG, Powell H, Ducharme F. Long-acting beta2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005076.
- Gibson 2009** Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
- GINA 2021** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Gionfriddo 2015** Gionfriddo MR, Michael R.; Hagan, John B.; Hagan, Christina R.; et al. Stepping down inhaled corticosteroids from scheduled to as needed in stable asthma: Systematic review and meta-analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*, Volume 36, Number 4, 20 July/August 2015, pp. 262-267(6).
- Giraud 2011** Giraud,V; Allaert,FA; Roche,N. Inhaler technique and asthma; feasibility and acceptability of training by pharmacists. *RespirMed*. 2011;105(12):1815-22.
- Goldney 2003** Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med J Aust*. 2003;178(9):437.
- Gonzalez 2010** Gonzalez AV, Li G, Suissa S, Ernst P. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23:65.
- Goodwin 2003** Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125-30.
- Graaf 2013** Graaf de L. Roker met astma: toch ICS. *PW* 2013; 51/52: 16-17.
- Grabhenrich 2014** Grabhenrich L, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):979-88.
- Greisner 1998** Greisner WA 3d, 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.

- Griffiths 2013** Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD000060.
- Grove 1995** Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995; 346:201.
- Guerra 2002** 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.
- Guerra 2004** Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:78-85.
- Guilleminault 1988** Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J.* 1988 Dec;1(10):902-7.
- Gums 2015** Gums, T. H. et al. Physician-pharmacist collaborative management of asthma in primary care. *Pharmacotherapy* 34, 1033-1042 (2014).
- Haahtela 1991** Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325:388.
- Haarman 2017** Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Oct;5(5):e00341. doi: 10.1002/prp2.341. PMID: 28971612; PMCID: PMC5625152.
- Hagan 2014** Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, Rank MA. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* Volume 69, Issue 4, pages 510-516, April 2014.
- Haldar 2014** Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Ortega H, Pavord ID. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):921-3.
- Hamilos 2011** Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:693-707.
- Han 2016** Han YY, Forno E, Marsland AL, Miller GE, Celedón JC. Depression, Asthma, and Bronchodilator Response in a Nationwide Study of US Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):68.
- Hanania 2011** Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 May 3;154(9):573-82.
- Haney 2005** Haney S, Hancox RJ. Rapid onset of tolerance to beta-agonist bronchodilation. *Respir Med* 2005; 99:566.
- Harding 2003** Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 3A:39S-44S.
- Hardy 2019** Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, Corin A, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;394:919-28.
- Hausdorff 1990** Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J* 1990; 4:2881.
- Havemann 2007** Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007;56(12):1654.
- Hekking 2015** Hekking PPW, Werner RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042. Epub 2014 Oct 16.
- Henderson 2020** Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, Guzik TJ, Maffia P. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res.* 2020 Oct;160:105189. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105189. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32911071; PMCID: PMC7672256.
- Hirano 2018** Hirano T, Matsunaga K, *J Asthma Allergy.* 2018 Feb 9;11:19-27. doi: 10.2147/JAA.S125948. eCollection 2018.

- Hoffman 2016** Hoffmann, R. F. (2016). Cigarette smoke-induced oxidative stress in COPD: Effects on mitochondrial function, the lipidome and glucocorticoid responsiveness in airway epithelium. Rijksuniversiteit Groningen.
- Horak 2005** Horak F, Zieglmayer PU, Zieglmayer R, et al. Levocetirizine has a longer duration of action on improving total nasal symptoms score than fexofenadine after single administration. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:24.
- Hore 2005** Hore I, Georgalas C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis – a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2005;35:207-12.
- Hubbard 2002** Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1563.
- Hubbard 2006** Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Fracture. *Chest*. 2006;130(4):1082-1088. doi:10.1378/chest.130.4.1082.
- Hughes 1999** Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999; 54:223.
- Invernizzi 2009** Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C et al. Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroidresistance. *Respir Res* 2009 Jun 11;10:48.
- Ip 1994** Ip M, Lam K, Yam L, et al. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994; 105:1722.
- Israel 2001** Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345:941.
- Ito 2001** Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J*. 2001 Apr;15(6):1110-2. PMID: 11292684.
- Jansen 2014** Jansen I, Keizers S. Evaluatie van een stoppen-met-roken-interventie in de openbare apotheek. PW wetenschappelijk platform 2014, 8:2.
- Janson 1996** Janson C, De Backer W, Gislason T, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J*. 1996;9:2132Y2138.
- Jeffery 2021** Jeffery MM, Inselman JW, Maddux JT, Lam RW, Shah ND, Rank MA. Asthma Patients Who Stop Asthma Biologics Have a Similar Risk of Asthma Exacerbations as Those Who Continue Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jul;9(7):2742-2750.e1.
- Jia 2013** Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:695-703.
- Johnson 1996** Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:169.
- Jokic 1999** Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999; 115: 771-781.
- Jones 2002** Jones A, Fay JK, Burr M, et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD003537.
- Jorup 2018** Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J* 2018;51.
- Juniper 1990** Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:832.
- Juniper 1994** Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life instrument. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-87.
- Juniper 1999A** Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.
- Juniper 1999B** Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardised version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115: 1265-1270.

- Kaszuba 2001** Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 2001; 161:2581.
- Kauppi 2011** Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.
- Kelly 2008** Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, et al. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008; 122:e53.
- Kelly 2009** Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother* 2009; 43:519.
- Kelly 2012** Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367:904.
- Kersten 2012** Kersten ETG, van Leeuwen J, Brand LP, Duiverman EJ, de Jongh FCH, Thio BJ, Driessen JMM. Effect of an intranasal corticosteroid on exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jan;47(1):27-35. doi: 10.1002/ppul.21511. Epub 2011 Aug 24.
- Kerstjens 2011** Kerstjens H, Disse, B, Schröder-Baba W, Bantje T, Gahlemann M, Sigmund R. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J All Clin Im* 2011;128(2):308-13.
- Kerstjens 2012** Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
- Kerstjens 2020** Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, Lavecchia C, Pethe A, Shu X, D'Andrea P; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):1000-1012. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32653074.
- Kew 2013** Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
- Kew 2014** Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 10;3:CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2. Review.
- Kew 2015a** Kew K, Evans D, Allison D, Boyter A. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 2;6:CD011438. doi: 10.1002/14651858.CD011438.pub2.
- Kew 2015b** Kew KM, Beggs S, Ahmad S. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for children with asthma well controlled on LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 21;5:CD011316. doi: 10.1002/14651858.CD011316.pub2.
- Kew 2016a** Kew K, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 21;1:CD011721. doi: 10.1002/14651858.CD011721.pub2.
- Kew 2016b** Kew K, Cates C. Remote versus face-to-face check-ups for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4.
- Kiljander 2004** Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest*. 2004;126(5):1490.
- Kiljander 2006** Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, Illueca M, Beckman O, Sostek MB. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1091.
- Kim 2007** Kim K, Weiswasser M, Ruediger N. Safety of once daily ciclesonide nasal spray in children 2 to 5 years of age with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2007; 20:229.
- Kirtsreesakul 2011** Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. *Rhinology*. 2011;49(5):525-32.

- Klauw 2012** Klauw van der M, Verheijden M, Dommelen van P. Monitor Gezond Gewicht - Voorbeeldgedrag Ouders. TNO 2012.
- Klijn 2017** Klijn SL, Hilgsmann M, Evers SM, Román-Rodríguez M, van der Molen T, van Boven JF. Effectiveness and success factors of educational interventions on inhalation technique in asthma & COPD: a systematic review. *npj Primary Care Respiratory Medicine* 2017; 27: 24.
- KNMP 2021** Informatorium Medicamentorum 2020 . Geneesmiddel informatiecentrum van de KNMP.
- KNMP Consult** KNMP-richtlijn Consultvoering juni 2021
- KNMP COPD** KNMP-richtlijn COPD 2014 maart 2014
- KNMP Diabetes** KNMP-richtlijn Diabetes september 2019
- KNMP MB** KNMP-richtlijn Medicatiebewaking december 2016
- KNMP MBO** KNMP-richtlijn Medicatiebeoordeling november 2013
- KNMP THS** KNMP-richtlijn Ter hand stellen juni 2013
- KNMP Zelfzorg** Standaarden voor Zelfzorg, tiende editie, herziene druk 2021
- Knorr 2001** Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
- Kobayashi 2014** Kobayashi Y, Bossley C, Gupta A, Akashi K, Tsartsali L, Mercado N, Barnes PJ, Bush A, Ito K. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest*. 2014 Feb;145(2):305-312. doi: 10.1378/chest.13-0835. PMID: 24030221; PMCID: PMC3913299.
- Kosse 2017** Kosse R, Bouvy M, de Vries T, Kaptein A, Geers H, van Dijk L. mHealth intervention to support asthma self-management in adolescents: the ADAPT study. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Mar 16;11:571-577.
- Kosse 2019a** Kosse RC, Bouvy ML, de Vries TW, Koster ES. Effect of a mHealth intervention on adherence in adolescents with asthma: a randomized controlled trial. *Respir Med*.2019;149:45-51.
- Kosse 2019b** Kosse RC, Bouvy ML, de Vries TW, Koster ES. Evaluation of a mobile health intervention to support asthma self-management and adherence in the pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(2):452-459.
- Kosse 2020** Kosse RC, Murray M, Bouvy ML, de Vries TW, Stevenson F, Koster ES. Potential normalization of an asthma mHealth intervention in community. *Res. Soc. Adm. Pharm*. 16, 195-201 (2020) pharmacies: Applying a theory-based framework.
- Kowalski 2016** Kowalski ML1, Wojciechowski P, Dziewonska M, Rys P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Jan;37(1):9-17.
- Kramer 2013** Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N., Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD010352. doi: 10.1002/14651858.CD010352.
- Kuipers 2017** E. Wensing M, de Smet P, Teichert M. Self-management research of asthma and good drug use (SMARAGD study): a pilot trial. *Int J Clin Pharm*. 2017 Aug;39(4):888-896.
- Kuruville 2019** Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1.
- Lafond 2007** Lafond C, Sériès F, Lemièrè C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2007;29:307Y311.
- LaForce 2010** LaForce CF, Carr W, Tilles SA, et al. Evaluation of olopatadine hydrochloride nasal spray, 0.6%, used in combination with an intranasal corticosteroid in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:132.
- Lal 2011** Lal D, Hwang PH. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1(2):136-43.
- LAN 2012** Zorgstandaard Astma bij volwassenen, Longalliantie Nederland 2012. Zorgstandaard Astma bij kinderen en jongeren, Longalliantie Nederland 2012.
- LAN protocollen** LAN protocollen. <https://inhalatorgebruik.nl/nl/protocollen>
- LAN GGI** Rapport goed gebruik inhalatiemedicatie bij astma en COPD Januari 2018
- LAN 2018** Landelijk kader regionale formularia inhalatiemedicatie maart 2018
- LAN ZI 2019** LAN Zorgpad inhalatiemedicatie 2019
- Lapi 2013** Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):79-86. doi: 10.1183/09031936.00080912. Epub 2012 Oct 11.



- Lareb 2006** Tandbijwerkingen en tongverkleuring Nederlands bijwerkingen centrum Lareb 2006. <http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/Tandbijwerkingen-en-tongverkleuring-2006.pdf>
- Lasserton 2006** Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclometasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005309.
- Lavoie 2005** Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-57.
- Lavoie 2010** Lavoie KL, Bouthillier D, Bacon SL, Lemièrre C, Martin J, Hamid Q, Ludwig M, Olivenstein R, Ernst P. Psychologic distress and maladaptive coping styles in patients with severe to moderate asthma. *Chest*. 2010;137(6):1324.
- Lavorini 2014** Lavorini F. Inhaled drug delivery in the hands of the patient. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014 Dec;27(6):414-8.
- Lazarinis 2014** Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, Hedlin G, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-6.
- Lazarus 2001** Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2583.
- Lazarus 2007** Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:783.
- Ledford 2017** Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, Luskin AT, Solari PG. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):162-169.e2.
- Lee 2007a** Lee TA, Pickard AS. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacotherapy* 2007; 27:852.
- Lee 2007b** Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007; 132: 1882-89.
- Lee 2014a** Lee LA, Sterling R, Máspero J, et al. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:421.
- Lee 2014b** Lee HY, Kang JY, Yoon HK, et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. *Yonsei Med J*. 2014;55(4):980-986.
- Lee 2018** Lee JH, Jung CG, Park HS. An update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Exp Rev Respir Med*. 2018;12:137-143.
- Lee 2020** Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, Hanania NA, Kerstjens HAM, Kerwin E, Nathan R, Oppenheimer J, Papi A, Pascoe S, Brusselle G, Peachey G, Sule N, Tabberer M, Pavord ID. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;9(1):69-84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1. Epub 2020 Sep 9. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Jan 4;: PMID: 32918892.
- Leeuw 2015** van der Leeuw S, van der Molen T, Dekhuijzen PN, Fonseca JA, van Gemert FA, Gerth van Wijk R, Kocks JW, Oosterom H, Riemersma RA, Tsiglianni IG, de Weger LA, Oude Elberink JN, Flokstra-de Blok BM. The minimal clinically important difference of the Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT): cross-cultural validation and relation with pollen counts. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015 Jan 8;25:14107. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.107.
- Lemanske 2001** Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2594.
- Levy 2016** Levy ML, Dekhuijzen PNR, Barnes PJ. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADM-IT). *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16017.
- Leynaert 2000** Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-S205.
- LHSR 2000** Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902.

- Lim 2018** Lim HF, Nair P. Airway Inflammation and Inflammatory Biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Feb;39(1):56-63.
- Loke 2011** Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66:699.
- Loke 2014** Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Long-term Impact Of Inhaled Corticosteroids On Bone Mineral Density And Fracture Risk In Patients With Asthma: Systematic Review And Meta-analysis. *Thorax* 2014;69:A179 doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206260.361
- Loke 2015** Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 20;10(7):e0133428. doi: 10.1371/journal.pone.0133428. eCollection 2015.
- Lu 2012** Lu CL. Silent gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jul; 18(3): 236-8.
- Lu 2015** Lu Y, Van Bever HP, Lim TK, Kuan WS, Goh DY, Mahadevan M, et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:530–6.
- Maciel 2010** Maciel B, Morfin B. Theophylline, a new look to an old drug. *Rev Alerg Mex.* 2010 Jul-Aug;57(4):112-22.
- Mafort 2016** Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities and impairment of lung function. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (2016) 11:28. DOI 10.1186/s40248-016-0066-z. Beschikbaar op: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940831/>
- Malmstrom 1999** Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann Intern Med* 1999; 130:487.
- Mancuso 2008** Mancuso CA, Wenderoth S, Westermann H, Choi TN, Briggs WM, Charlson ME. Patient-reported and physician-reported depressive conditions in relation to asthma severity and control. *Chest.* 2008;133(5):1142.
- Mandl 1997** Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. The 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79:237.
- Mann 2003** Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest.* 2003 Jul;124(1):70-4.
- Manning 2008** Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD007031.
- Martinez 2011** Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bade E, Covar RA, Friedman NJ, Guilbert TW, Heidarian-Raissy H, Kelly HW, Malka-Rais J, Mellon MH, Sorkness CA, Taussig L. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 Feb 19;377(9766):650-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62145-9. Epub 2011 Feb 14.
- Masoli 2004** Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9:528-34.
- Mastrorarde 2009** American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1487-99.
- Mastrorarde 2012** Mastrorarde JG. Is there a relationship between GERD and Astma? *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2012 2 Jun; 8(6): 401 – 403.
- Matsumoto 2001** Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, et al. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients : a 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120:1468.
- Mattishent 2014** Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, et al. Meta-review: adverse effects of inhaled corticosteroids relevant to older patients. *Drugs* 2014; 74:539.
- Mc Mahon 2011** McMahan AW, Levenson MS, McEvoy BW, et al. Age and risks of FDA-approved long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics* 2011; 128:e1147.
- McGregor 2019** McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(4):433-445.
- MDR astma 2014** Multidisciplinaire Richtlijn Astma, actuele knelpunten 2014, Longalliantie Nederland.

- Meeran 1995** Meeran K, Hattersley A, Burrin J, et al. Oral and inhaled corticosteroids reduce bone formation as shown by plasma osteocalcin levels. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:333.
- Mehuys 2008** Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J.* 2008 apr;31(4):790-9.
- Meltzer 2011** Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:167-72.
- Menzella 2009** Menzella F, Facciolongo N, Castagnetti C, et al. Omalizumab: when the non-responder is a late-responder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41:155.
- Menzella 2020** Menzella F, Ruggiero P, Ghidoni G, et al. Anti-IL5 Therapies for Severe Eosinophilic Asthma: Literature Review and Practical Insights. *J Asthma Allergy* 2020;13:301-313. Published 2020 Sep 9. doi:10.2147/JAA.S258594.
- Menzies 2018** Menzies-Gow, A., Canonica, G. W., Winders, T. A., Correia de Sousa, J., Upham, J. W., & Fink-Wagner, A. H. A Charter to Improve Patient Care in Severe Asthma. *Advances in therapy* 2018, 35(10), 1485–1496.
- Mes 2018** Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, Wileman V, Taylor SJC & Horne R. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led interventions to support adherence to asthma medication. *Eur Respir J.* 2018 Jul 5. pii: 1800485. doi: 10.1183/13993003.00485-2018.
- Minciullo 2004** Minciullo PL, Saija A, Bonanno D, Ferlazzo E, Gangemi S. Montelukast-induced generalized urticaria. *Ann Pharmacother.* 2004;38:999-1001.
- Mitchell 1999** Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106:2301.
- Miyata 2015** Miyata J, Arita M Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol Int.* 2015 Jan;64(1):27-34. doi: 10.1016/j.alit.2014.08.003. Epub 2014 Oct 27.
- Molimard 2008** Molimard M, Girodet PO, Pollet C, Fourier-Réglat A, Daveluy A, Haramburu F, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf.* 2008;31(9):769-74.
- Moore 2021** Moore WC, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel EH, Kaneko N, Smith SG, Martin N, Gilson MJ, Price RG, Bradford ES, Liu MC. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J.* 2021 Jul 15:2100396.
- Haldar 2014** Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Ortega H, Pavord ID. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):921-3.
- Moreira 2013** Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013;68:425-39.
- Munoz-Cano 2017** Munoz-Cano R, Torrego A, Bartra J, Sanchez-Lopez J, Palomino R, Picado C, et al. Follow-up of patients with uncontrolled asthma: clinical features of asthma patients according to the level of control achieved (the COAS study). *Eur Respir J.* 2017 Mar 2;49(3):1501885. doi: 10.1183/13993003.01885-2015.
- Murphy 2006** Murphy K, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:723.
- Mutch 2007** Mutch E, Nave R, McCracken N, et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol* 2007; 73:1657.
- Mygind 1993** Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy* 1993;48:476-90.
- Nair 2017** Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2448-2458.
- Nakagome 2012** Nakagome K, Matsushita S, Nagata M. Neutrophilic inflammation in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158 Suppl 1:96-102.
- Nathan 2003** Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:182-90.
- Nathan 2004** Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59-65.
- Nave 2009** Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48:243.

- Nelson 2006** Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicentre Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129:15–26.
- NHG AR 2018** NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis <https://www.nhg.org/thema/nhg-standaarden>
- NHG astma 2020** NHG-Standaard Astma bij volwassenen (Derde herziening). <https://www.nhg.org/thema/nhg-standaarden>
- NHG Astma kind 2014** NHG-Standaard Astma bij kinderen (Derde herziening) 2014.
- NHG INH** Hulpmiddel bij keuze voor inhalator bij start met inhalatiemedicatie in de eerste lijn|Tabel inhalatoren astma. Versie 1.0 september 2021. Richtlijnen.nhg.org. Geraadpleegd op 22 september 2021.
- NHG Roken 2017** NHG-Behandelrichtlijn stoppen met roken 2017.
- NHG Roken** NHG Zorgmodule leefstijl roken. <http://www.nhg.org>
- NHG Slaap 2014** NHG- Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen (Tweede herziening). <https://www.nhg.org/thema/nhg-standaarden>
- NHG SPOED** NHG-Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. Versie 2.1 mei 2020. Richtlijnen.nhg.org.
- Nielsen 2003** Nielsen LP, Dahl R. Comparison of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis: a review of randomized, controlled trials. *Am J Respir Med* 2003;2:55-65.
- Nieto 2007** Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med* 2007; 167:2047.
- NIVEL 2018** Leven met een longziekte in Nederland. Cijfers en trends over de zorg- en leefsituatie van mensen met een longziekte – 2018. Nivel/Longfonds, maart 2019. [www.nivel.nl](http://www.nivel.nl)
- NIVEL 2020** Asthma medication in Dutch primary care. Asthma medication use and its relation with asthma outcomes. Utrecht: Nivel, 2020.
- Nogueira-Silva 2009** Nogueira-Silva L, Martins SV, Cruz-Correia R, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Bugalho-Almeida A, Vaz M, Costa-Pereira A, Fonseca JA. Control of allergic rhinitis and asthma test--a formal approach to the development of a measuring tool. *Respir Res*. 2009 Jun 17;10(1):52. doi: 10.1186/1465-9921-10-52.
- Nopp 2010** Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65:56.
- NVALT 2009** Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapneusyndroom bij volwassenen'; NVALT 2009.
- NVALT 2020** NVALT. Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. richtlijn 1-7-2020 [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek\\_en\\_behandeling\\_van\\_ernstig\\_astma/startpagina\\_-\\_ernstig\\_astma.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diagnostiek_en_behandeling_van_ernstig_astma/startpagina_-_ernstig_astma.html).
- NVK 2013** NVK. Richtlijn astma bij kinderen (2013). Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht/Details/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/708/Astma-bij-kinderen.aspx#tab15>
- NVKNO 2010** Richtlijn Chronische Rhinosinusitis en Neuspoliepen 2010; [https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie/\\_/COPD%20-%20astma%20-%20allergie/Richtlijn-rhinosinusitis-Augustus%202010.pdf](https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie/_/COPD%20-%20astma%20-%20allergie/Richtlijn-rhinosinusitis-Augustus%202010.pdf)
- NVLF** Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie. Astma. <https://www.logopedie.nl/kennis/astma/> en <https://www.logopedie.nl/nvlf/wp-content/uploads/sites/2/2020/06/Logopedie-bij-astmapatienten.pdf>.
- Obase 2005** Obase Y, Matsuse H, Shimoda T, Haahtela T, Kohno S. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma. *Treat Respir Med* 2005;4:325–36.
- O'Byrne 2018** O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
- O'Connor 2004** O'Connor, BJ. The ideal inhaler: design and characteristicstoimproveoutcomes. *RespirMed*. 2004 Apr;98 SupplA:S10-6.
- Orlandi 2016** Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, Vol. 6, No. S1, February 2016.
- Ortega 2014** Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1777. PubMed PMID: 25199059.
- Ottenbros 2014** Ottenbros S, Teichert M, de Groot R, Griens F, Sodihardjo F, Wensing M, de Gier JJ. Pharmacist-led intervention study to improve drug therapy in asthma and COPD patients. *Int J Clin Pharm* 2014;36(2):336-44.

- Papamichael 2018** Papamichael MM, Shrestha SK, Itsiopoulos C, Erbas B. The role of fish intake on asthma in children: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Jun;29(4):350-360. doi: 10.1111/pai.12889.
- Papi 2007** Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, Crimi N, Vignola AM, Morelli P, Nicolini G, Fabbri LM; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med.* 2007 May 17;356(20):2040-52. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
- Papi 2013** Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
- Parry 2012** Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med* 2012;106:802-10.
- Parsons 2013** Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
- Patel 2007** Patel D, Garadi R, Brubaker M, et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:592.
- Patel 2008** Patel P, Patel D, Kunjibettu S, et al. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2008; 87:340.
- Patel 2013a** Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1144-51.
- Patel 2013b** Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
- Patel 2018** Patel SS, Casale TB, Cardet JC. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):747-754. doi:10.1080/14712598.2018.1492540.
- Pauwels 2003** Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071.
- Pauwels 2003a** Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, Petermann W, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003;22:787-94.
- Pedersen 2001** Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:521.
- Pelkonen 2008** Pelkonen A, Kari O, Selroos O, et al. Ophthalmologic findings in children with asthma receiving inhaled budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:832.
- Pellegrino 2005** Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Peters 2016** Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, Fjallbrant H, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *N Engl J Med* 2016;375:850-60.
- Pieters 2014** Pieters L, Vijverberg S, Raaijmakers J, van der Ent K, Maitland-van der Zee A. Astmadiagnose bij kinderen. *Huisarts en wetenschap* 2014; Volume 57, pag:446-451.
- Pinto 2016** Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AF, Duarte C, Freitas GS. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: a retrospective study. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20:145-50.
- Poetker 2013** Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(2):104-20.
- Postma 2017** Postma DS, Dekhuijzen R, van der Molen T, Martin RJ, van Aalderen W, Roche N, Guilbert TW, Israel E, van Eickels D, Khalid JM, Herings RM, Overbeek JA, Miglio C, Thomas V, Hutton C, Hillyer EV, Price DB. Asthma-Related Outcomes in Patients Initiating Extrafine Ciclesonide or Fine-Particle Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Mar;9(2):116-125. doi: 10.4168/aa.2017.9.2.116.
- Price 2014** Price D, Fletcher M, Van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014; 24: 14009.

- Pruteanu 2014** Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 17;7:CD009878. doi: 10.1002/14651858.CD009878.pub2.
- Pullerits 2002** Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:949.
- PW 2020** van den Houdt. Patiënt voelt zich vaak meteen alweer ietsje beter dankzij zorg op maat'. PW 10 - 06-03-2020.
- Quanjer 2012** Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal* 2012.
- QOLTECH** Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control [<https://www.qoltech.co.uk/paqlq.html> geraadpleegd op juli 2021]
- Rabe 2006** Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
- Rabe 2018** Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.
- Ramage 1994** Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, et al. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994; 88:363.
- Rank 2013** Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):724-9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.038. Epub 2013 Jan 12.
- Rank 2015** Rank MA, Johnson R, Branda M, Herrin J, van Houten H, Gionfriddo MR, et al. Long-term Outcomes After Stepping Down Asthma Controller Medications: A Claims-Based, Time-to-Event Analysis. *Chest*. 2015 Sep 1;148(3):630-9. doi: 10.1378/chest.15-0301.
- Ratner 2003** Ratner PH, Howland WC III, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:536-42.
- Reddel 2017** Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, Lythgoe D, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
- Remmelink 2010** Remmelink HJ, Hoekema A. De 'Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneusyndroom bij volwassenen' *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2010; 117: 227-231.
- Repsher 1984** Repsher LH, Anderson JA, Bush RK, et al. Assessment of tachyphylaxis following prolonged therapy of asthma with inhaled albuterol aerosol. *Chest* 1984; 85:34.
- Richy 2003** Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 2003; 14:179.
- Rijkers 2009** *Immunologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009; p. 408
- RIVM 2011** Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; RIVM Rapport 260384001/2011 Astma bij kinderen tot 12 jaar. Resultaten van het PIAMA-onderzoek.
- RL MO 2019** Multidisciplinaire 'Richtlijn overdracht van medicatiegegevens in de keten. Herziening 2018/2019' <https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/kwaliteitsinstrumentenKwaliteitsstandaard+Overdracht+van+medicatiegegevens+in+de+keten.pdf>
- Rodrigo 2015** Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015;147:388-96.
- Rowe 2001** Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002178.
- Roy 1996** Roy A, Leblanc C, Paquette L, et al. Skin bruising in asthmatic subjects treated with high doses of inhaled steroids: frequency and association with adrenal function. *Eur Respir J* 1996; 9:226.

- Sampol 1998** Sam pol G, Muñoz X, Sagalés MT, Martí S, Roca A, Dolors de la Calzada M, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 12: 1156-1159.
- Sannarangapa 2014** Sannarangappa V, Jalleh r. Inhaled corticosteroids and secondary adrenal insufficiency. *Open Respir Med J*. 2014 Jan 31;8:93-100. doi: 10.2174/1874306401408010093.
- Sansing 2021** Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, Cocoros NM, Bradley M, Ma Y, Pennap D, Dee EC, Toh S, Pestine E, Petrone AB, Kim I, Lyons JG, Eworuke E. Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021 Jan;9(1):385-393.e12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.052. Epub 2020 Aug 11.
- Scanlon 2004** Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, et al. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1302.
- Schatz 2006** Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):549-56.
- Schatz 2012** Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141:66-72.
- Schoettler 2020** Schoettler N, Streck ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020;157(3):516-528. doi:10.1016/j.chest.2019.10.009.
- Schumock 2012** Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):368.
- Schwartz 2012** Schwartz H, Neascu O, Ascher DP, Alpan O. Moderate dose inhaled corticosteroid-induced symptomatic adrenal suppression: Case report and Review of the literature. *Clin Pediatr* 2012; 51 (12): 1184-1190.
- Scott 2013** Scott H, Gibson P, Garg M, Pretto J, Morgan P, Callister R. *Clin Exp Allergy*. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. 2013 Jan;43(1):36-49.
- Senna 2017** Senna G, Caminati M, Bovo C, Canonica G, Passalacqua G. The role of the pharmacy in the management of bronchial asthma A literature-based evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Feb;118(2):161-165.
- Simons 1993** Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, et al. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 342:776.
- Slavin 2009** Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:107.
- Smeeth 2003** Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:1247.
- Smith 2006** Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003002
- Sobieraj 2018** Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, Blake KV, Lang JE, Baker WL. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018 Apr 10;319(14):1485-1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769.
- Sorva 1992** Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:808.
- Spina 2017** Spina D, Page C. Xanthines and Phosphodiesterase inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:63-91.
- Spirxpert** <http://www.spirxpert.com/spirxpertnl/indicesnl.htm>, geraadpleegd op 30-08-2016.
- Spooner 2003** Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
- Steenis 2014** Van Steenis M, Driesenaar J, Bensing J, Van Hulsten R, Souverein P, Van Dijk L, De Smet P, Van Dulmen A. Relationship between medication beliefs, self-reported and refill adherence, and symptoms in patients with asthma using inhaled corticosteroids. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Jan 13;8:83-91. doi: 10.2147/PPA.S44185. PubMed PMID: 24470757; PubMed Central PMCID: PMC3895030.

- Stelmach 2008** Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):383.
- Stempel 2016** Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey Am, Emmett AH, Prazma CM, et al. for the AUSTRI Investigators. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. March 6, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1511049.
- Stempel 2016b** Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, Liu AH, Mitchell H, Kral KM, Raphiou IH, Prillaman BA, Buaron KS, Yun Kirby S, Pascoe SJ; VESTRI Investigators. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med.* 2016 Sep 1;375(9):840-9. doi: 10.1056/NEJMoa1606356.
- Stichting IMIS** Vernevelen in de thuissituatie, [www.stichtingimis.nl](http://www.stichtingimis.nl).
- Stoppen met roken 2009** Zorgmodule stoppen met roken, december 2009 [www.partnershipstopmetroken.nl](http://www.partnershipstopmetroken.nl)
- Stubner 2004** Stübner P, Zieglmayer R, Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit - the Vienna Challenge Chamber (VCC). *Curr Med Res Opin* 2004; 20:891.
- Stuurman-Bieze 2004** Stuurman-Bieze, A. G. G. Interventions on the principle of Pulmonary Medication Profiles: A strategy in pharmaceutical care Groningen: s.n.,2004. 216 p.
- Stuurman-Bieze 2005** Stuurman-Bieze, M. Kokenberg, H. Tobi, W.de Boer, J. van Doormaal, L. de Jong-van den Berg, Th. Tromp. Complex pharmaceutical care intervention in pulmonary care Part B. Patiënt opinion and process survey. *Pharm World Sci* (2005) 27: 385–392.
- Suissa 2004** Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:83.
- Sumino 2020** Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, Chadwick-Mansker K, Curtis V, Nash A, Jackson-Triggs S, Moen J, Schechtman KB, Garbutt J, Castro M. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jan;8(1):176-185. e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.030. Epub 2019 Jul 30.
- Sutherland 2008** Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.
- Szeffler 2002** Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:410.
- Tan 2013** Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
- Tattersfield 2001** Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56:272.
- Tattersfield 2001a** Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, Ekstrom T. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:257-61.
- Taramarcz 2003** Taramarcz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003570
- Tayeb 2013** Tayeb MM. Allergy to montelukast sodium treated effectively by protracted oral desensitization: first case report. *Glob Adv Res J Med Med Sci.* 2013;2:120–124.
- Telenga 2013** Telenga ED, Kerstjens HAM, Hacken ten NHT, Postma DS, Berge van den M. Inflammation and corticosteroid responsiveness in ex-, current- and never-smoking asthmatics. *BMC Pulmonary Medicine* 2013, 13: 58.
- ten Brinke 2001a** ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Bel EH, Spinhoven P. Similar psychological characteristics in mild and severe asthma. *J Psychosom Res.* 2001;50(1):7.
- ten Brinke 2001b** ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 744–48.
- ten Brinke 2005** ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2005;26(5):812.



- Teodorescu 2010** Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Xie A, Sorkness CA, Jarjour NN. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*. 2010;138(3):543.
- Teoh 2012** Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, Acworth JP, van Asperen P, Chang AB. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD003797.
- Thomson 2005** Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:57-63.
- Thomson 2007** Thomson NC. Smokers with asthma: what are the management options? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:749.
- Thomson 2016** Thomson NC. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016, Vol. 10(3) 211–234 DOI: 10.1177/1753465816632638.
- Tomlinson 2005** Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005; 60:282.
- Tredwin 2005** Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian JV. Drug-induced disorders of teeth. *J Dent Res* 2005; 84: 596-602.
- Ulrik 2016** Ulrik CS. Asthma symptoms in obese adults: the challenge of achieving asthma control. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):5–8.
- Vaidyanathan 2011** Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(5):293–302.
- Van Boven 2013** Van Boven JF, Hiddink EG, Stuurman-Bieze AG, Schuiling-Veninga CC, Postma MJ, Vegter S. The pharmacists' potential to provide targets for interventions to optimize pharmacotherapy in patients with asthma. *Int J Clin Pharm* 2013 ;35(6):1075-82.
- Van Boven 2014** van Boven JFM, Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG, Postma MJ, Vegter S. Gerichtte farmaceutische zorg voor patiënten met astma en COPD: een oriënterende studie. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:a1413.
- Van Boven 2016** van Boven JFM, M Román-Rodríguez, JF Palmer, N Toledo-Pons, BG Cosío, JB Soriano. Comorbidity, pattern and impact of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in real life. *Chest* 2016; 149(4):1011-1020
- Van Nederveen-Bendien 2018** van Nederveen-Bendien SA, van Oord-Bosselaar SRJ, Feitsma H, Kappen JH. Medicamenteuze behandeling van astma tijdens zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018;162:D2099.
- Van der Palen 1999** Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse astmapatients. *Eur Respir J* 1999 Nov;14(5):1034-7.
- Van der Molen** Van der Molen T, Postma DS, Martin RJ, Herings RMC, Overbeek JA, Thomas V, Miglio C, et al. 2016 Effectiveness of initiating extrafine-particle versus fine-particle inhaled corticosteroids as asthma therapy in the Netherlands. *BMC Pulm Med* 2016;16:80.
- Van der Molen** Van der Molen T, Foster JM, Caaser M, Müller T, Postma DS. Difference between patient-reported side effects of ciclesonide versus fluticasone propionate. *Respir Med*. 2010 Dec;104(12):1825-33. Doi10.1016/j.rmed.2010.05.021. Epub 2010 Jul 2.
- Vasbinder 2016** Vasbinder E, Goossens L, Rutten-van Molken M, De Winter B, van Dijk L, Vulto A. E-Monitoring of Asthma Therapy to Improve Compliance in children (e-MATIC): a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):758-67.
- Verberne 1996** Verberne AAPH, Hop W, Creighton FBM. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:938.
- Virchow 2015** Virchow JC, Virchow JC, Cezmi A, Darba J, Dekhuijzen R, Hartl S, Kobelt G. A review of the value of innovation in inhalers for COPD and asthma. *J Mark Acc Health Pol* 2015 sep; 16(3):28760.
- Virchow 2019** Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Pap A, Sinh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-1749.

- Vries 2007** de Vries F, Pouwels S, Lammers JW, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2007; 261:170.
- Waddell 2003** Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J Laryngol Otol* 2003;117:843-5.
- Wang 2002** Wang DY. Treatment of allergic rhinitis: H1-antihistamines and intranasal steroids. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:215-20.
- Wang 2009** Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116:652.
- Wardenier 2015** Wardenier NRE, Klok T, Groot de EP, Brand PLP. Height growth in children with asthma treated with guideline-recommended dosages of fluticasone and electronically assessed adherence. *Arch Dis Child* 2015. doi:10.1136/archdischild-2015-309654.
- Wark 2014** Wark P, Gibson PG, Wilson A. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001108.
- Watkins 2013** Watkins L, Soriano JB, Mortimer K. Getting risks right on inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency. *Eur Respir J*. 2013. DOI: 10.1183/09031936.00204212 Published 1 July 2013.
- Watkins 2016** Watkins K, Boudin A, Trevenen M, Murry K, Kendall PA, Schneider CR, et al. Opportunities to develop the professional role of community pharmacists in the care of patients with asthma: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016; 26: 16082.
- Wechsler 2015** Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, Pace WD, Pencina MJ, Doros G, et al. Anticholinergic vs Long-Acting B-agonist in Combination With Inhaled Corticosteroids in Black Adults With Asthma: The BELT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314 (16): 1720-1730.
- Weersink 2013** Weersink EJM, Bel EHD, Braunstahl GJ, ten Brinke A, Rijssenbeek-Nouwens LHM, Roldaan AC. Diagnostiek en behandeling van ernstig astma bij volwassenen: The Dutch guideline for severe asthma. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2013;13:154-160.
- Weinberger 2002** Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE, Seshadri R, Caffrey H, Roesner JF, Smith F, Newell AJ, Collins JC, McDonald CJ, Tierney WM. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Oct 2;288(13):1594-602.
- Welsh 2010** Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008418.
- Wendel-Vos 2003** Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Saris WH, Kromhout D. Reproducibility and relative validity of the short questionnaire to assess health-enhancing physical activity. *J Clin Epidemiol*. 2003 Dec;56(12):1163-9.
- Wenzel 2016** Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):31-44.
- Westby 2004** Westby MJ, Benson MK, Gibson PG. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003269. doi:10.1002/14651858.CD003269.pub2.
- Westerik 2016** Westerik JA, Carter V, Chrystyn H, Burden A, Thompson SL, Ryan D et al. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *J Asthma* 2016;26:1-9.
- Wolthers 1991** Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303:163.
- Wong 2000** Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355:1399.
- Wood 2011** Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 May;127(5):1133-40. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.036. Epub 2011 Mar 5.
- Wood 2012** Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:534-43.

- Wood 2017** Wood LG. Diet, Obesity, and Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Nov;14(Supplement\_5):S332-S338. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-124AW.
- Woodcock 2017** Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Jones R, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2247-55.
- Yanez 2002** Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-84.
- Yang 2012** Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD002991.
- Yates 1995** Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1170-4.
- Yigla 2003** Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apneu. *J Asthma.* 2003 Dec;40(8):865-71.
- Yorke 2005** Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005 Oct. 19.
- Yorke 2006** Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25.
- Zavorsky 2015** Zavorsky GS, et al. Combined effects of mild-to-moderate obesity and asthma on physiological and sensory responses to exercise. *Respir Med.* 2015;109:1397-403.
- Zhang 2014** Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD009471.
- Zhang 2016** Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:9868704.
- Zhang 2021** Zhang et al. Effects of physical therapy on lung function in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res,* 2021 May;89(6):1343-1351.
- Zhao 2015** Zhao J, Zhak Y, Zhu W, Sun D. Effectiveness of Telemedicine for Controlling Asthma Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Telemed J E Health.* 2015 Jun;21(6):484-92.
- Zwikker 2015** Zwikker HE, Vervloet M, Koster E, Philbert D, Damen N, van Dijk L. Gevolgen van preferentiebeleid en farmaceutische zorginkoop: ervaringen van gebruikers van longmedicatie. *Farmamagazine online* 2015 sept.

# ADDENDUM

## PATIËNTENPERSPECTIEFONDERZOEK (KNMP, LONGFONDS, ASTMAVERENIGING NEDERLAND EN DAVOS)

Inzicht in patiëntenvoorkeuren en -ervaringen ten aanzien van de zorg draagt bij aan een goede aansluiting van de zorg bij de wensen en doelen van de individuele patiënt [CBO, NPCF blauwdruk patiëntenparticipatie in richtlijnontwikkeling]. Om deze reden is het belangrijk om bij de ontwikkeling van een richtlijn het patiëntenperspectief in kaart te brengen en te verwerken. In dit kader heeft de KNMP in samenwerking met het Longfonds en de AstmaVereniging Nederland en Davos (VND) onderzoek gedaan naar het perspectief van astmapatiënten op de farmaceutische zorg bij astma. Het onderzoek bestond uit een vragenlijst en een focusgroepbijeenkomst met patiënten. Uit de input van de vragenlijst en de focusgroepbijeenkomst zijn uiteindelijk tien aanbevelingen geformuleerd voor deze richtlijn. Deze aanbevelingen vanuit het patiëntenperspectief zijn verwerkt in een apart hoofdstuk van de KNMP-richtlijn Astma (zie hoofdstuk 3 van de richtlijn).

### Vragenlijst

In maart 2014 is een vragenlijst uitgezet onder 197 astmapatiënten van het longpanel. 158 patiënten hebben de vragenlijst ingevuld, een respons van 79%. Naar schatting is de verdeling mannen en vrouwen die de vragenlijst hebben ingevuld respectievelijk 30% en 70%. Van de deelnemers is 6% lid van de Astma Vereniging Nederland en Davos. De leeftijd waarbij voor het eerst de diagnose astma of een vorm van astma gesteld werd, varieerde van 0 tot 60 jaar. Bij 30% van de deelnemers werd astma op kinderleeftijd (< 18 jaar) gediagnosticeerd.

### Inhalatie-instructie

Ruim 71% van de patiënten geeft aan de inhalatie-instructie bij voorkeur in een aparte ruimte in de apotheek te willen ontvangen. Opvallend is dat 10% van de deelnemers heeft aangegeven de inhalatie-instructie niet van de apotheker te willen ontvangen. De redenen hiervoor zijn dat patiënten deze instructie al hebben ontvangen van de huisarts/POH of longverpleegkundige, of dat patiënten deze instructie liever van de POH, huisarts of longverpleegkundige willen ontvangen. De helft van de patiënten heeft aangegeven per mail benaderd te willen worden voor de jaarlijkse controle van de inhalatietechniek. Andere opties zijn mondeling aan de balie (18%), per post (13%) en telefonisch (12%). Van de 28 patiënten (16%) die het antwoord 'anders' hebben ingevuld, geven 10 patiënten aan geen jaarlijkse instructie te hebben ontvangen en verklaren 3 patiënten helemaal geen inhalatie-instructie te hebben ontvangen van de apotheker, ook niet bij de eerste uitgifte. Daarnaast willen 10 patiënten liever de jaarlijkse controle van de POH, huisarts of longverpleegkundige ontvangen. patiënten aan helemaal geen behoefte te hebben aan een vaste jaarlijkse controle van de inhalatie-instructie.

### Eerste uitgifte

Bij de eerste uitgifte van inhalatiemedicatie vinden patiënten het belangrijk om de volgende onderwerpen met de apotheker te bespreken: het gebruik en de manier van inhaleren (73%), mogelijke bijwerkingen (71%) en mogelijke wisselwerkingen met andere medicatie (70%). Daarnaast zouden patiënten graag informatie willen krijgen over het effect van de medicatie op de longen en astma (56%), hoe de medicatie gebruikt dient te worden bij verergering van de astma (53%), en welke servicemogelijkheden de apotheek biedt omtrent astmazorg (41%).

### Tweede uitgifte

Wanneer patiënten voor de tweede keer hun inhalatiemedicatie komen ophalen, willen ze vooral met de apotheker hun ervaring met de medicatie bespreken (67%). Daarnaast willen patiënten graag (herhaling van) informatie over het medicatiegebruik bij verergering van de klachten (27%), informatie over de servicemogelijkheden van de apotheek op het gebied van astma (19%), en met de apotheker hun verwachtingen en behoeften ten aanzien van de medicatie bespreken (17%). Opvallend is dat 17% van de patiënten 'Anders' hebben ingevuld met als antwoord dat ze geen of niet altijd behoefte hebben aan een 2e uitgifte, geen rol voor de apotheker hierin zien, of de rol van voor de apotheker hierin niet herkennen.

### Vervolgverstrekkingen

Op de vraag welke informatie patiënten vinden bij vervolguitsgiffen geeft 63% aan op de hoogte gehouden willen worden van nieuwe ontwikkelingen en kennis over hun medicatie. 34% geeft aan het fijn te vinden wanneer gevraagd wordt naar hun ervaring met de medicatie en heeft 20% geen behoefte aan informatie bij vervolguitsgiffen.

## Kosten

Patiënten willen graag helderheid over de kosten van hun medicatie en willen hierover geïnformeerd worden door de apotheker. Zo geeft 75% aan te willen weten of hun medicatie vergoed wordt, 54% wil van de apotheker horen of ze een deel van de medicatie zelf moeten betalen, en 44% wil graag van de apotheker vernemen of de medicatie onder het eigen risico valt. Wanneer patiënten moeten wisselen van medicatie, wanneer hun huidige merk niet meer vergoed wordt, wil 76% uitleg ontvangen over het verschil tussen het oude en nieuwe merk. Daarnaast wil 56% een inhalatie-instructie ontvangen als het nieuwe merk een andere inhalator heeft, en 29% wenst graag een advies van de apotheker over de vergoeding van de medicatie door de zorgverzekeraars.

## Schriftelijke informatie

Als schriftelijke informatie stellen de patiënten zowel de fabrieksbijsluiter (84%) als de apotheekbijsluiter (60%) op prijs. Een checklist of samenvattingskaart met alle belangrijke informatie over de astmamedicatie zou ook van toegevoegde waarde kunnen zijn (45%). Periodiek een nieuwsbrief met weetjes en nieuwtjes (34%), boekje van het Longfonds en VND over goede zorg bij astma (30%) en een apotheekfolder over de apotheekzorg en apotheekservice voor astmapatiënten (29%) zouden ook wenselijk kunnen zijn.

## Serviceverlening apotheker

Op de vraag welke serviceverlening rondom astmazorg patiënten graag van de apotheker willen ontvangen, gaf circa de helft van de patiënten aan een internetservice voor aanvragen van (herhaal)medicatie op prijs te stellen, en een e-mailservice die reminders verstuurt wanneer de astmamedicatie klaarligt.

## Focusgroepbijeenkomst

Aan de focusgroepbijeenkomst hebben 9 astmapatiënten (4 mannen, 5 vrouwen) deelgenomen. Bij alle deelnemers heeft de aandoening astma een enorme impact op hun sociale leven. De ervaring met de zorgverlening door de apotheker verschilt per deelnemer. Drie deelnemers hebben aangegeven goede ervaring te hebben met de farmaceutische zorg die hun apotheker verleent: onder andere goede begeleiding van de apotheker en het apotheekteam, uitleg naar behoefte van de patiënt, en structureel om de 2 maanden een brief met een aanbod voor de inhalatie-instructie.

Zes deelnemers hebben daarentegen aangegeven minder goede ervaringen te hebben met de apothekerszorg: geen begeleiding, geen eerste uitgiftegesprek of medicijngesprekken, geen patiëntgerichte communicatie, slechte bejegening, geen continue zorg (wel eerste uitgiftegesprekken maar geen vervolfbegeleiding), lange wachttijden en geen privacy.

Deelnemers die (klein)kinderen met astma hebben, zeggen positieve ervaringen te hebben met de zorg die de apotheker verleent aan kinderen met astma.

Patiënten willen graag met respect bejegend worden, dat er naar hen geluisterd wordt en er gevraagd wordt naar hun zorg- en informatiebehoefte. Het is belangrijk dat de apotheker en het apotheekteam zich inleven in de patiënt en begrijpen wat voor impact astma heeft op hen (leven met onzekerheid, schaamte en/of angst in het dagelijkse leven). Hiervoor is nodig dat apothekers en apothekersassistenten over de juiste competenties beschikken die nodig zijn voor patiëntgericht werken.

Uit de focusgroepbijeenkomst komt verder naar voren dat patiënten de behoefte hebben aan continue zorg, dus niet alleen bij eerste en tweede uitgiften. Ook bij vervolgutgiften is het dus belangrijk om te vragen hoe het gaat en of er behoefte is aan informatie.

Verder willen patiënten dat apothekers meedenken over oplossingen, zoals bij een slechte beschikbaarheid van medicatie. Ook willen patiënten begeleiding door apothekers ter bevordering van het zelfmanagement. Therapietrouw moet gezien worden als een afspraak met de patiënt en niet als een controle door de apotheker. Goede uitleg over de werking van onderhoudsmedicatie draagt bij aan therapietrouw.

Om te weten waarvoor patiënten bij de apotheker terecht kunnen, is het nodig dat de apotheker zijn werkzaamheden transparant maakt. Veel van de deelnemers waren niet op de hoogte van het farmaceutisch zorgaanbod. Na uitleg over het farmaceutisch zorgaanbod bij astma gaven deelnemers aan niet eerder te hebben geweten dat ze hiervoor bij de apotheker terechtkonden.

Tot slot gaven de patiënten aan dat goede samenwerking met andere zorgverleners in de keten belangrijk is voor eenduidige zorgverlening en communicatie.

**Conclusies:**

- Patiënten met astma willen dat de farmaceutische zorg afgestemd wordt op de individuele wensen en behoeftes.
- Patiënten met astma vinden het belangrijk dat het farmaceutische zorgaanbod bij astma transparant is.
- Patiënten met astma vinden het belangrijk dat er goede afstemming van de zorg in de keten is.
- Patiënten met astma vinden bij de eerste uitgifte vooral informatie over het gebruik, de bijwerkingen en wisselwerkingen belangrijk.
- Patiënten met astma vinden het bij de tweede uitgifte vooral belangrijk hun ervaring met de medicatie te bespreken met de apotheker.
- Patiënten met astma willen bij vervolgitgiften vooral informatie over nieuwe ontwikkelingen omtrent hun medicatie.
- Patiënten met astma hebben behoefte aan privacy tijdens een inhalatie-instructie.

**Zie ook:** PW23 - 10-06-2016 voor het PW-artikel over dit patiëntenperspectiefonderzoek.

## IMPLEMENTATIEBEVORDERENDE EN -BELEMMERENDE FACTOREN

### Praktijktoets

In oktober 2020 heeft de KNMP aan de hand van 5 online workshops met circa 35 apothekers een praktijktoets uitgevoerd om de haalbaarheid van de KNMP-conceptrichtlijn Astma te toetsen. Uit de eerder uitgevoerde impactanalyse ten behoeve van de KNMP-richtlijn Astma werden de bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie gededuceerd. Deze werden voorgelegd aan de deelnemers van de workshops voor verdere verfijning. Op deze manier werd inzicht verkregen in implementatiebevorderende en -belemmerende factoren en daarmee ook inzicht in de benodigde randvoorwaarden voor implementatie van de KNMP-richtlijn Astma.

### Opzet workshops

De uitkomsten van de impactanalyse werden voorafgaand aan de workshop met de deelnemers gedeeld. Hen werd gevraagd naar de impact van de aanbevelingen op de apotheekpraktijk, naar knelpunten die zij verwachtten te ondervinden bij implementatie van de aanbevelingen (implementatiebelemmerende factoren), en succesfactoren, best practices of kansen die zij konden benoemen voor de implementatie van de aanbevelingen (implementatiebevorderende factoren). Ook werd aan de deelnemers gevraagd of zij concreet lokaal, regionaal dan wel landelijk/bovensectoraal, bepaalde zaken nodig achtten om de implementatie van de aanbevelingen te kunnen realiseren.

De ontwikkelaars van de richtlijn modereerden de workshops aan de hand van vooraf door hen opgestelde vragen. Tijdens de workshops werd aandacht besteed aan de input van de deelnemers. Daarnaast bestond de mogelijkheid om inhoudelijke vragen te stellen over de conceptrichtlijn en met elkaar in gesprek te gaan over hoe mogelijke belemmeringen voor implementatie door andere collega's zijn weggenomen. Aan het eind van de workshop werd aan de deelnemers een impactvraag voorgelegd. Hen werd gevraagd waarmee de apotheker die volgens de aanbevelingen van de richtlijn werkt, het grootste verschil maakt in de behandeling van de astmapatiënt.

### Resultaten inventarisatie bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie

De belangrijkste bevorderende en belemmerende implementatiefactoren zijn weergegeven in Tabel 1. De tabel bevat de factoren die tijdens en voorafgaand aan de workshops zijn geïdentificeerd. In de tabel zijn deze factoren geordend op basis van de kernaanbevelingen van de KNMP-richtlijn Astma. Ook is hierin de feedback van de workshops bij de corresponderende onderwerpen verwerkt. Het betreft hier voornamelijk algemene aanbevelingen aangezien de aanbevelingen ten aanzien van farmaceutische zorg voor astmapatiënten (tabel 2) veelal als haalbaar werden beschouwd door de deelnemers, mits de algemene aanbevelingen zouden zijn geïmplementeerd.

Zo vereisen de aanbevelingen voor farmaceutische zorg voor patiënten met astma onder andere de volgende algemene randvoorwaarden voor implementatie:

- Goede ketensamenwerking; de toepassing van de aanbevelingen is bedoeld voor de ketenzorg en niet als monodisciplinaire generieke zorg. Begeleiding vanuit regionale ketenzorgorganisatie (bijvoorbeeld zorgcoöperatie) is een belangrijke randvoorwaarde voor de implementatie van de ketenzorg astma.
- Goede gegevensuitwisseling: een zekere inzage in patiëntgegevens waaronder indicatie voor gebruik.
- Voldoende competenties van het apotheekteam ten aanzien van consultvoering.
- Voldoende algemene competenties van het apotheekteam.
- Passende (multidisciplinaire) bekostiging voor farmaceutische zorg als onderdeel van ketenzorg.

Op lokaal niveau kunnen aanzienlijke verschillen bestaan in de ervaren belemmerende factoren voor implementatie van de KNMP-richtlijn Astma. Deze verschillen in de wijze waarop belemmerende factoren worden ervaren, en worden in belangrijke mate veroorzaakt door variaties in aspecten van de bedrijfsvoering van de apotheek. In een eerdere praktijktoets voor de KNMP-conceptrichtlijn Astma, die in mei 2018 is uitgevoerd door masterstudenten bij 21 openbaar apotheken, is gebleken dat tussen apotheken onder meer sprake is van populatieverschillen, variaties in interne praktijkvoering en variaties in de samenwerking met andere disciplines. Deze verschillen zijn van invloed op de implementatiemogelijkheden.

Ook op regionaal niveau zijn er verschillen in belemmerende en bevorderende factoren. Deze verschillen worden veroorzaakt door variaties in de regionale samenwerking. Het blijkt in de praktijk niet eenvoudig te zijn om een samenwerkingsverband tussen apothekers (apotheekcoöperatie) op te zetten. Hoewel de NZa prestaties heeft gedefinieerd voor ketensamenwerking, blijken deze niet breed te zijn gecontracteerd en is het bovendien niet eenvoudig voor apotheken/apotheekcoöperaties om aansluiting te vinden bij bestaande multidisciplinaire zorggroepverbanden.

### **Gefaseerde implementatie**

De implementatie van de aanbevelingen kent een fasering en een gelaagdheid. Zo kan in een apotheek alleen pas aan ketenzorg gewerkt worden als de reguliere generieke zorg en de apotheekorganisatie op orde is. De regionale ketenzorgorganisaties stemmen af met de adherente zorggroepen. Deze afstemming bepaalt het (regionale) ketenzorgaanbod van de lokale apotheken. Dit aanbod zal een selectie zijn van de aanbevelingen van de richtlijn en zullen in de regel niet alle aanbevelingen zijn. Per regio zullen keuzes gemaakt worden welke aanbevelingen geïmplementeerd kunnen worden.

### **Impactvraag**

Op de impactvraag waarmee de apotheker het grootste verschil in de behandeling maakt, werden in nagenoeg alle workshops dezelfde aspecten benoemd:

- **Expertise:** de apotheker is de medicatiespecialist en houdt ook rekening met (en heeft kennis van) de overige medicatie van de patiënt. De apotheker is de farmacotherapeutisch adviseur voor de patiënt als ook voor de ketenzorgpartners.
- **Samenwerking met ketenpartners:** door diens centrale positie is het logisch dat de apotheker sterk betrokken is bij het maken van afspraken met zorgverleners en de patiënt. De apotheker kan de eilanden van zorgverleners met elkaar verbinden vanwege diens centrale rol en op deze manier bijdragen aan ketenzorg astma.
- **Signalering:** de apotheker heeft het overzicht over het dossier van de patiënt en is daardoor in staat om vroegtijdig patiënten die suboptimale zorg ontvangen, te identificeren en aan te spreken. Hierbij valt ook te denken aan de opsporing van zorgmijders (bijvoorbeeld patiënten die niet of niet op tijd medicatie ophalen). Hierdoor kunnen vervolgschade voor de patiënt en aanvullende kosten in de zorgketen worden voorkomen. De apotheker is in veel gevallen het laatste vangnet in de keten van patiëntenzorg, omdat de apotheker vaker contact heeft met de patiënt dan andere zorgverleners, over veel en belangrijke behandelgegevens beschikt, en meer tijd aan de patiënt kan besteden dan andere zorgverleners.
- **Laagdrempelige en betrokken zorgverlening:** de apotheker zit in "team patiënt" en plaatst diens welbevinden voorop. De apotheker staat altijd klaar voor de patiënt en de patiënt kan dicht bij huis, zonder afspraak en zonder tijdslimiet, gepersonaliseerde zorg ontvangen. De apotheker schept meer duidelijkheid voor de patiënt (door informatie over medicatie, de behandelstappen en het netwerk van zorgverleners) wat ertoe leidt dat de patiënt (meer) vertrouwen krijgt of behoudt in diens behandeling, en diens therapietrouw verbetert.



Tabel A: algemene aanbevelingen

(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma	Belemmerende factoren voor implementatie <sup>1</sup>	Bevorderende factoren voor implementatie	Adviezen voor implementatie <sup>1</sup>
<p>Maak over de farmaceutische zorg bij astma samenwerkingsafspraken met de lokale/regionale ketenpartners in de astmazorg</p>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beperkte of geen samenwerkingsrelatie met de lokale ketenpartners in de eerste lijn en transmuraal</li> <li>• Apotheek/apotheek heeft geen deelname aan een multidisciplinair samenwerkingsverband</li> <li>• Zorgverzekeraars contracteren astma(keten) zorg in veel gevallen niet</li> <li>• Longformularium en/of zorgpad niet geïmplementeerd</li> </ul> <p><b>Regionaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderlinge concurrentie tussen apotheken</li> <li>• Regionale apothekersverbanden (coöperaties) hebben geen of beperkte afspraken met de (monodisciplinaire) zorggroep</li> <li>• Geen regionale zorginhoudelijke (kader) apothekers gespecialiseerd in astma</li> <li>• Zorgverzekeraars contracteren astmazorg in veel gevallen niet</li> <li>• Beleid apotheken en collectieven is niet altijd gericht op aandoeningsgerichte ketenzorg</li> <li>• Longformularium en/of zorgpad niet geïmplementeerd</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goede samenwerkingsrelatie met lokale ketenpartners in de eerste lijn en transmuraal</li> <li>• Apotheek/apotheek neemt deel aan een multidisciplinair samenwerkingsverband</li> </ul> <p><b>Regionaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apotheken/apotheken zijn integraal onderdeel van regionale zorgroepen</li> <li>• Anders: monodisciplinaire apothekersverbanden (coöperatie) zijn actief en hebben samenwerkingsafspraken met (monodisciplinaire) zorggroep</li> <li>• ICT-systemen ketenpartners op elkaar afgestemd of KIS aanwezig</li> <li>• Regionale aanwezigheid van zorginhoudelijke (kader)apothekers gespecialiseerd in astma</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: openbaar apotheker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestaande lokale samenwerkingsafspraken uitbreiden omtrent astma, zoals MDO, FTO met POH, verdeling taken en verantwoordelijkheden, medicatiebeoordeling, inhalatie-instructie, etc.</li> <li>• Implementeren longformularium en zorgpad</li> </ul> <p><b>Regionaal</b></p> <p><b>Algemeen verantwoordelijke:</b> (collectieven openbare) apothekers</p> <p><b>Verantwoordelijk voor beleid, visie en regionale afspraken:</b> zorgcoöperatie of afgevaardigden voor apothekers binnen multidisciplinaire zorggroep</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apothekers/apotheken deel uit laten maken van multidisciplinaire samenwerkingsverbanden en ontwikkelen meerjaren zorgprogramma astma</li> <li>• Indien bovenstaande niet mogelijk: oprichten van een regionale monodisciplinaire zorgcoöperatie van apotheken (bundeling van krachten) en maken van meerjarenafspraken op gebied van astma met (monodisciplinaire zorggroepen)</li> </ul> <p><b>Landelijk</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: KNMP (WSO)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ontwikkelen handvatten voor samenwerkingsafspraken</li> <li>• Beleid apotheken en collectieven ten aanzien van ketenzorg astma inzichtelijker maken</li> <li>• Opleiding kaderapothekers</li> </ul>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheker), op het niveau van de professional (mate van lokale en regionale samenwerking in de eerste lijn en transmuraal) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelingsaanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.

(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma	Belemmerende factoren voor implementatie <sup>1</sup>	Bevorderende factoren voor implementatie	Adviezen voor implementatie <sup>1</sup>
<p>Maak met de ketenpartners samenwerkingsafspraken over welke patiëntengegevens uitgewisseld worden</p>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen afspraken over gegevensuitwisseling met ketenpartners</li> <li>• Informatiesystemen van verschillende partijen sluiten niet op elkaar aan of geen toegang tot KIS</li> <li>• Geen afspraken over transmurale gegevensuitwisseling</li> <li>• Geen actieve FTO-afspraken met ketenpartners</li> <li>• Indicatie wordt niet op recept vermeld en is vaak niet bekend bij de patiënt</li> </ul>	<p><b>Lokaal/regionaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokaal/regionaal</li> <li>• Concrete afspraken met ketenpartners over gegevensuitwisseling</li> <li>• Toegang tot elkaars informatiesystemen en/of toegang tot KIS</li> <li>• Afspraken met tweede lijn over overdracht patiëntgegevens</li> <li>• FTO-afspraken met ketenpartners worden nageleefd</li> <li>• Indicatie op recept vermelden</li> <li>• Afspraken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot begeleiding door openbaar apotheker na eerste uitgifte</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: openbaar apotheker (waar mogelijk)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apotheker maakt afspraken met lokale zorggroep of ketenpartners over gegevensuitwisseling</li> <li>• Afspraken maken over vermelding indicatie op recept</li> <li>• Afspraken maken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot begeleiding door openbaar apotheker na eerste uitgifte</li> </ul> <p><b>Regionaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: zorggroepen en zorgcoöperaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zorggroepen en zorgcoöperaties maken afspraken met leveranciers van uitwisselingssoftware (AIS/HIS/KIS)</li> </ul> <p><b>Landelijk</b></p> <p><b>Verantwoordelijk voor software ontwikkeling:</b> ontwikkelaars AIS/HIS/KIS</p> <p><b>Verantwoordelijk voor afstemming:</b> KNMP maakt afspraken met landelijke stakeholders in Programma Medicatieoverdracht (implementatie richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens in de keten')</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afspraken maken over randvoorwaarden voor datasets en autorisatie matrix met koepels van andere zorgverleners</li> </ul>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheker), op het niveau van de professional (mate van lokale en regionale samenwerking in de eerste lijn en transmuraal) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelplanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.

<b>(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma</b>	<b>Belemmerende factoren voor implementatie<sup>1</sup></b>	<b>Bevorderende factoren voor implementatie</b>	<b>Adviezen voor implementatie<sup>1</sup></b>
<p>Bevorder in deze samenwerking de behandeling van astmapatiënten door de genees- en/of hulpmiddelen te beoordelen, te bewaken en de patiënt in het gebruik te begeleiden</p> <p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeling, bewaking en begeleiding van genees- en hulpmiddelengebruik niet standaard uitgevoerd bij tweede begeleidingsgesprek en vervolgbegeleidingsgesprek</li> <li>• Onduidelijkheid over verantwoordelijkheden apotheek vs. POH/longpoli bij zorgverleners en/of patiënten</li> <li>• Geen of onvolledige inzage in zorgplan van patiënt</li> <li>• Onvoldoende privacy in de apotheek voor consultvoering</li> <li>• Patiënt verwacht en/of verlangt begeleiding van huisarts/longarts/POH in plaats van apotheek</li> <li>• Patiënten zijn niet op de hoogte van mogelijkheid tot (vervolg)begeleiding door de openbare apotheek na eerste uitgifte in de poliklinische apotheek of dienstapotheek</li> </ul>	<p><b>Lokaal/regionaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeling, bewaking en begeleiding van genees- en hulpmiddelengebruik worden standaard uitgevoerd bij tweede uitgifte en vervolguitgifte</li> <li>• Afspraken tussen apotheek en andere zorgverleners over individuele verantwoordelijkheden bij astma</li> <li>• Toegang tot het individueel zorgplan van de patiënt</li> <li>• Duidelijkheid bij patiënt over zorgaanbod van apotheek en rol van apotheek in keten bij astma</li> <li>• Patiënt erkent apotheek als zorgverlener</li> <li>• Indicatie op recept vermelden</li> <li>• Afspraken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot (vervolg)begeleiding bij astma door openbaar apotheek na eerste uitgifte</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: openbaar apotheek (waar mogelijk)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementeren van beoordeling, bewaking en begeleiding van genees- en hulpmiddelengebruik bij tweede uitgifte en vervolguitgifte</li> <li>• Verbeteren communicatie tussen apotheek en andere zorgverleners om duidelijkheid te scheppen over individuele verantwoordelijkheden</li> <li>• Maken van concrete afspraken over verantwoordelijkheden individuele ketenpartners</li> <li>• Verkrijgen van volledige inzage in zorgplan van patiënt in afstemming met ketenpartners en patiënt</li> <li>• Rol van apotheek actief communiceren richting patiënt, middels een gesprek en eventueel et behulp van informatiemateriaal</li> <li>• Afspraken maken over vermelding indicatie op recept</li> <li>• Afspraken maken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot begeleiding door openbaar apotheek na eerste uitgifte</li> </ul> <p><b>Regionaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: zorggroepen en zorgcoöperaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zorggroepen en zorgcoöperaties maken afspraken over individuele verantwoordelijkheden ketenpartners</li> </ul> <p><b>Opmerking</b></p> <p>In het kader van deze aanbeveling dienen patiënten op de hoogte te zijn van de zorgtaken van de apotheek, zie aanbeveling ten aanzien van het transparant maken van zorgaanbod apotheek</p>	<p><b>Adviezen voor implementatie<sup>1</sup></b></p>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheek), op het niveau van de regionale samenwerking in de eerste lijn en transmurale of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelplanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheek en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.

(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma	Belemmerende factoren voor implementatie <sup>1</sup>	Bevorderende factoren voor implementatie	Adviezen voor implementatie <sup>1</sup>
<p>Maak aan het begin van de farmacotherapeutische behandeling transparant aan de patiënt voor welke zorg de patiënt bij de apotheker terecht kan</p>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onduidelijkheid bij de patiënt over zorgaanbod vanuit de apotheek</li> <li>• Geen structurele communicatie (bijvoorbeeld tijdens eerste uitgifte) over zorgaanbod richting patiënt en/of geen informatiemateriaal beschikbaar voor patiënt</li> <li>• Patiënten niet op de hoogte van mogelijkheid tot begeleiding door de openbare apotheek na eerste uitgifte in de poliklinische apotheek of dienstapotheker</li> </ul>	<p><b>Lokaal/regionaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Op vaste momenten (bijvoorbeeld tijdens eerste begeleidingsgesprek) richting patiënt communiceren welke zorg de apotheker kan bieden</li> <li>• Eventueel in combinatie met voorgaande, beschikbaarheid van informatiemateriaal voor patiënt</li> <li>• Afspraken tussen apotheek en andere zorgverleners over individuele verantwoordelijkheden en communicatie hiervan door alle partijen richting patiënt</li> <li>• Afspraken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot begeleiding door openbaar apotheek na eerste uitgifte</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: openbaar apotheeker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rol van apotheek actief communiceren richting patiënt door alle zorgverleners, onder andere in gesprekken met de patiënt; eventueel met behulp van informatiemateriaal</li> <li>• Verbeteren communicatie tussen apotheek en andere zorgverleners om duidelijkheid te scheppen over individuele verantwoordelijkheden</li> </ul> <p><b>Lokaal/Regionaal/Landelijk</b></p> <p><b>Verantwoordelijke:</b> (indien gewenst en relevant) zorggroepen en zorgcoöperaties of KNMP voor ontwikkelen informatiemateriaal voor patiënten en handvatten voor (training van) gespreks-/consultvoering</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ontwikkelen van informatiemateriaal voor patiënten indien gewenst, maar niet reeds beschikbaar (materialen kunnen ontwikkeld worden door KNMP/regionale coöperaties en lokaal/regionaal aangepast worden)</li> <li>• Afspraken maken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot begeleiding door openbaar apotheek na eerste uitgifte</li> </ul>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheeker), op het niveau van de organisatie (mate van lokale en regionale samenwerking in de eerste lijn en transmuraal) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelplanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop de regionale organisatie bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.

(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma	Belemmerende factoren voor implementatie <sup>1</sup>	Bevorderende factoren voor implementatie	Adviezen voor implementatie <sup>1</sup>
<p>Ondersteun het zelfmanagement van de astmapatiënt zodat deze in staat is de eigen gezondheidstoestand te monitoren en hierop te reageren, waardoor wordt bijgedragen aan de best bereikbare (gezondheids) uitkomsten en kwaliteit van leven</p>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Individueel zorgplan is gewenst, maar niet altijd beschikbaar</li> <li>Sturen op individuele uitkomsten (bijvoorbeeld longfunctie) niet mogelijk wanneer uitkomsten niet beschikbaar zijn</li> <li>Apotheekteam heeft suboptimale kennis en vaardigheden ten aanzien van communicatie en consultvoering</li> <li>Onvoldoende privacy in de apotheek voor consultvoering wanneer patiënt begeleiding wenst</li> <li>Patiënt verwacht en/of verlangt begeleiding van huisarts/longarts/POH in plaats van apotheker</li> <li>Geen hulpmiddelen beschikbaar voor patiënt om zelfmanagement te ondersteunen</li> <li>Onduidelijk welke zorgverleners welke verantwoordelijkheden hebben ten aanzien van bevorderen zelfmanagement</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aanwezigheid van individueel zorgplan zorgt voor aanvullende sturing van zelfmanagement</li> <li>Beschikbaarheid van individuele gezondheidsuitkomsten</li> <li>Werken met individueel zorgplan reeds geïmplementeerd bij zorgpartners</li> <li>Apotheekteam met voldoende competenties (consultvoeringsvaardigheden en kennis)</li> <li>Apotheekinrichting biedt voldoende privacy voor een consult</li> <li>Duidelijke afspraken binnen zorgketen over verantwoordelijkheden ten aanzien van bevorderen zelfmanagement</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: openbaar apotheker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investeren in consultvoering en kennis om de patiënt goed te kunnen begeleiden</li> </ul> <p><b>Lokaal/Regionaal/Landelijk</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: zorggroepen (ten aanzien van: opstellen individueel zorgplan)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Maken van afspraken over verantwoordelijkheden individuele zorgverleners</li> <li>Bespreken opstellen (raamwerk voor) individueel zorgplan met ketenpartners</li> </ul> <p><b>Landelijk</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: KNMP in samenwerking met andere organisaties (ten behoeve van ontwikkelen hulpmiddelen voor patiënten)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ontwikkelen hulpmiddelen voor patiënten voor zelfmanagement</li> </ul>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheker), op het niveau van de regionale samenwerking in de eerste lijn en transmuraal) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelingsbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoördinaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.

(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma	Belemmerende factoren voor implementatie <sup>1</sup>	Bevorderende factoren voor implementatie	Adviezen voor implementatie <sup>1</sup>
<p>Pas farmaceutische zorg aan op zorgvraag van patiënt, rekening houdend met informatie- en kennisbehoefte, verwachtingen, wensen en zorgen van patiënt</p>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apotheekteam heeft suboptimale kennis en vaardigheden ten aanzien van communicatie en consultvoering</li> <li>Aanpassing zorg aan individuele patiënt niet standaard uitgevoerd</li> <li>Onvoldoende privacy in de apotheek voor consultvoering wanneer patiënt begeleiding wenst</li> <li>Patiënt verwacht en/of verlangt begeleiding van huisarts/longarts/POH in plaats van apotheker</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Standaard uitvragen en bespreken zorgvraag van patiënt</li> <li>Apotheekteam met voldoende competenties (consultvoeringsvaardigheden en kennis)</li> <li>Apotheekinrichting biedt voldoende privacy voor een consult</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: openbaar apotheker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investeren in scholing en training, onder meer wat betreft communicatie en consultvoering</li> </ul> <p><b>Landelijk</b></p> <p><b>Verantwoordelijke: KNMP</b> stelt tools beschikbaar voor consultvoering</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tools voor consultvoering beschikbaar stellen (indien gewenst)</li> </ul>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheker), op het niveau van de organisatie (mate van lokale en regionale samenwerking in de eerstelijns en transmuraal) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelaanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de

LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.

(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma	Belemmerende factoren voor implementatie <sup>1</sup>	Bevorderende factoren voor implementatie	Adviezen voor implementatie <sup>1</sup>
<p>Pas farmaceutische zorg aan op comorbiditeiten en specifieke patiëntkenmerken (onder andere taalbarrières, kinderwens, zwangerschap, kwetsbaarheid)</p>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aanpassing op comorbiditeiten is standaardzorg, echter beoordeling en aanpassing op patiëntkenmerken niet standaard uitgevoerd</li> <li>Vaardigheden voor uitvragen analyseren patiëntkenmerken onvoldoende ontwikkeld</li> <li>Uitvragen en analyseren patiënt kenmerken niet standaard uitgevoerd</li> <li>Onvoldoende privacy in de apotheek voor consultvoering wanneer patiënt begeleiding wenst</li> <li>Patiënt verwacht en/of verlangt begeleiding van huisarts/longarts/POH in plaats van apotheker</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zowel comorbiditeiten als patiëntkenmerken maken onderdeel uit van beoordeling individuele patiënt</li> <li>Apotheekteam met voldoende competenties (consultvoeringsvaardigheden en -kennis) op het gebied van astma</li> <li>Apotheekinrichting biedt voldoende privacy voor een consult</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke:</b> openbaar apotheker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyseren individuele, astmaspecifieke patiëntkenmerken en bij astma van belang zijnde comorbiditeiten</li> <li>Verbeteren consultvaardigheden door middel van scholing en training</li> <li>Communiceren zorgaanbod van apotheker aan patiënt</li> </ul>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheker), op het niveau van de organisatie (mate van lokale en regionale samenwerking in de eerstelijns en transmuraal) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelplanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.

(Kern)aanbevelingen KNMP-richtlijn Astma	Belemmerende factoren voor implementatie <sup>1</sup>	Bevorderende factoren voor implementatie	Adviezen voor implementatie <sup>1</sup>
<p>Wees waakzaam op astmapatiënten die hun medicatie niet goed gebruiken en bespreek met de patiënt de mogelijkheden om te komen tot goed gebruik</p>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kwaliteit van geneesmiddelgebruik kan niet goed beoordeeld worden, alleen afhaaltrouw en voorschriften OCS-kuren op basis van informatie in ALS</li> <li>Onvoldoende inzicht in patiëntgegevens (zie aanbeveling ten aanzien van gegevensuitwisseling met ketenpartners)</li> <li>Apotheekteam heeft suboptimale kennis en vaardigheden ten aanzien van communicatie en consultvoering</li> <li>Onvoldoende privacy in de apotheek voor consultvoering wanneer patiënt begeleiding wenst</li> <li>Patiënt verwacht en/of verlangt begeleiding van huisarts/longarts/POH in plaats van apotheker</li> <li>Patiënten niet op de hoogte van mogelijkheid tot begeleiding door openbare apotheek na eerste uitgifte door poliklinische apotheek of dienstapotheek</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medicatiebeoordeling en -bewaking maken standaard onderdeel uit van farmaceutische zorg aan patiënten</li> <li>Apotheekteam heeft inzage in van belang zijnde patiëntgegevens binnen de zorgketen</li> <li>Apotheekteam met up-to-date kennis aangaande signaleren van problemen met medicatiegebruik</li> <li>Apotheekteam met voldoende vaardigheden ten aanzien van consultvoering</li> <li>Apotheekinrichting biedt voldoende privacy voor een consult</li> <li>Gebruik van e-health applicaties, waardoor informatie over gebruik beschikbaar is</li> <li>Afspraken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot begeleiding door openbaar apotheek na eerste uitgifte</li> </ul>	<p><b>Lokaal</b></p> <p><b>Verantwoordelijke:</b> openbaar apotheker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apotheker maakt afspraken met lokale zorggroep of ketenpartners over verantwoordelijkheden en gegevensuitwisseling</li> <li>Investeren in consultvoering en kennis om de patiënt goed te kunnen begeleiden</li> <li>Implementeren van structurele beoordeling, bewaking en begeleiding van genees- en hulpmiddelengebruik</li> <li>Rol van apotheek actief communiceren richting patiënt, eventueel met behulp van informatiemateriaal</li> </ul> <p><b>Landelijk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zorggroepen en zorgcoöperaties maken afspraken met leveranciers van uitwisselingssoftware (AIS/HIS/KIS)</li> <li>Zorggroepen en zorgcoöperaties maken afspraken over individuele verantwoordelijkheden ketenpartners</li> <li>Afspraken maken met poliklinische en dienstapotheken over informeren van patiënt over mogelijkheden tot begeleiding door openbaar apotheek na eerste uitgifte</li> </ul>

<sup>1</sup> Belemmerende factoren (barrières) kunnen zich bevinden op het niveau van de professional (openbaar apotheker), op het niveau van de organisatie (mate van lokale en regionale samenwerking in de eerste lijn en transmurale) of op het niveau van het systeem (landelijk beleid astmazorg). Denk bijvoorbeeld aan gebrek aan landelijke consensus omtrent een behandelingsaanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de apotheker en/of apotheekteam, onvoldoende faciliteiten of personeel, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, en onvoldoende of onduidelijke verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen disciplines.

<sup>2</sup> De adviezen betreffen zowel acties die noodzakelijk zijn voor implementatie als acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan het monitoren van de uitvoering van aanbevelingen door meetinstrumenten (indicatoren), publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van sleutelorganisaties voor implementatie, regelen van geschikte vergoeding voor een bepaald type behandeling en het maken van samenwerkingsafspraken. Daarnaast wordt aangegeven wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de lokale professional, waarbij de beroepsvereniging ondersteunend kan zijn. Barrières op het niveau van de regionale organisatie zullen doorgaans de verantwoordelijkheid zijn van de regionale zorgcoöperaties of zorggroepen. Bij het verhelpen van barrières op systeemniveau zijn ook andere partijen van belang, zoals de LAN, NZA, IGJ, VWS en zorgverzekeraars.



**Tabel B: Opmerkingen ten aanzien van aanbevelingen farmaceutische zorg bij astma**

<p>(Kern)aanbevelingen KNMP richtlijn astma</p>	<p>Belemmerende factoren voor implementatie<sup>1</sup></p>
<p>Ga bij een begeleidingsgesprek na of de patiënt wel of niet de diagnose astma, of dat er sprake is van een vermoeden van astma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idealer vindt directe uitwisseling van diagnose plaats met ketenpartners. Directe uitwisseling van diagnose met ketenpartners is nodig voor volledige implementatie</li> </ul>
<p>Stem de farmaceutische zorg van de patiënt af op de diagnose (astma of vermoeden van astma)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Om deze aanbeveling in de praktijk te implementeren dient de diagnose van de patiënt bekend te zijn. De (structurele) uitwisseling van patiëntgegevens door ketenpartners zou hierbij behulpzaam zijn. De openbaar apotheker zou hiertoe kunnen afstemmen met ketenpartners of uitwisseling van (bepaalde) patiëntgegevens mogelijk is, of zou structureel de diagnose bij de patiënt kunnen uitvragen (daarbij de patiënt informeren over de reden hiervan)</li> </ul>
<p>Streef bij de begeleiding van de astmapatiënt naar het bereiken en behouden van een goede astmacontrole, voor zover mogelijk haalbaar en rekening houdend met de zorgbehoefte van de patiënt</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het apotheketeam heeft doorgaans geen inzicht in de daadwerkelijke astmacontrole (ACT/ACQ) van de patiënt, maar kan alleen inschatting maken op basis van het aantal verstrekkingen van SABA, ICS en OCS. Monitoring van het gebruik door middel van e-health-applicaties zou hiertoe behulpzaam kunnen zijn en zou gestimuleerd kunnen worden door de apotheker zelf, zorggroepen, zorgcoöperaties, de KNMP en zorgverzekeraars</li> </ul>
<p>Begeleid de astmapatiënt volgens de stappen van het eerste begeleidingsgesprek bij astma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wanneer de apotheker zelf de begeleiding verzorgt in plaats van de assistente is slechts een geringe investering/inspanning benodigd voor implementatie. Indien de begeleiding onderdeel uitmaakt van een astmaconsult (op basis van hoor- en wederhoor, en spreekkamer vereist) kan een aanzienlijke investering/inspanning benodigd zijn voor implementatie</li> </ul>
<p>Begeleid de astmapatiënt volgens de stappen van het tweede begeleidingsgesprek bij astma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zie kernaanbeveling "Begeleid de astmapatiënt volgens de stappen van het eerste begeleidingsgesprek bij astma". Hierbij dient opgemerkt te worden dat inhalatiecontrole bij het tweede begeleidingsgesprek in veel gevallen ontbreekt en op dit moment niet wordt vergoed</li> </ul>
<p>Begeleid de astmapatiënt volgens de stappen van het vervolfbegeleidingsgesprek astma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zie kernaanbeveling "Begeleid de astmapatiënt volgens de stappen van het eerste begeleidingsgesprek bij astma". Hierbij dient opgemerkt te worden dat de extra werkzaamheden ten aanzien van vervolfbegeleidingsgesprekken op dit moment niet vergoed worden</li> </ul>
<p>Ga bij het beoordelen van de farmacotherapie bij ter hand stelling na of de farmacotherapeutische behandeling in lijn is met het geneesmiddelenbeleid voor astma volgens vigerende richtlijnen en samenwerkingsafspraken, en adviseer indien nodig de arts en patiënt over de keuze van astmamedicatie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bij voorkeur worden samenwerkingsafspraken gemaakt of wordt een longformularium of FTO ingezet, waardoor geringe investeringen/inspanningen vereist zijn voor implementatie</li> </ul>
<p>Leg de patiënt het belang van onderhoudsmedicatie uit en wat het verschil is tussen 'zo nodig' en onderhoudsmedicatie bij de farmacotherapeutische behandeling van astma, met als doel dat de patiënt zijn behandeling begrijpt en zijn geneesmiddelen goed gebruikt</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het verdient aanbeveling om de medicatiecontrole eveneens uit te voeren bij het tweede begeleidingsgesprek en vervolfbegeleidingsgesprek (reeds standaard bij eerste begeleidingsgesprek), zodat slechts geringe extra investeringen/inspanningen benodigd zijn voor implementatie</li> </ul>
<p>Wees waakzaam bij onbedoeld monotherapie met zonodig SABA. Bij de chronische behandeling van astma bij volwassenen en kinderen is in de regel altijd een ICS geïndiceerd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voor het identificeren van patiënten zou het gebruik van een MFB behulpzaam kunnen zijn</li> </ul>

<p>Wees waakzaam op toenemend gebruik van 'zo nodig' medicatie (SABA of ICS/formoterol), dit kan een signaal zijn dat de astmacontrole verslechtert</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het identificeren van patiënten zou eenvoudiger verlopen door het gebruik van een MFB (dient opgesteld te worden). Het adequaat monitoren van 'zo nodig' gebruik van een combinatie-inhalator met ICS/formoterol kan aanzienlijke inspanningen voor implementatie vereisen</li> </ul>
<p>Wees waakzaam op predniso(lo)n stootkuren, dit is een signaal voor slechte astmacontrole</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het gebruik van predniso(lo)n-stootkuren is reeds gevat in een bestaande SFK-search. Desalniettemin zijn geringe tot aanzienlijke inspanningen benodigd voor implementatie wanneer intensieve begeleiding door de apotheker geboden is (denk hierbij aan het opstellen van een behandelplan, intensieve monitoring en afhandeling van signalen)</li> </ul>
<p>Bespreek met de patiënt en de voorschrijver de mogelijkheid van osteoporoseprofylaxe met bisfosfonaten en/of preventieve maatregelen, zoals voldoende beweging, voldoende calcium en vitamine D inname bij langdurig gebruik (&gt; 3 maanden) van orale corticosteroiden (≥ 7,5 mg predniso(lo)n (equivalenten))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idealiter maakt men gebruik van een MFB (dient opgesteld te worden) om patiënten te identificeren. Op deze wijze zijn slechts geringe investeringen/inspanningen nodig voor implementatie, met name wanneer tevens ingegrepen dient te worden</li> </ul>
<p>Wees bij het afbouwen van ICS waakzaam op de verhoogde kans op exacerbatie en toename van astmasymptomen, en informeer de patiënt hoe hier goed mee om te gaan</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het verdient aanbeveling om afspraken over de overdracht van patiëntinformatie te maken met ketenpartners, aangezien de signalen voor verslechtering van de astmacontrole na afbouw niet altijd duidelijk zijn. Daarnaast wordt aanbevolen om te investeren in ICT (ten behoeve van informatieoverdracht) en kennis (ten aanzien van signalering) bij alle betrokken zorgverleners</li> </ul>
<p>Informeer de patiënt over de verschijnselen van een exacerbatie, hoe deze tijdig herkend kunnen worden, welke medicatie hierbij gebruikt kan worden en wanneer contact met de arts opgenomen dient te worden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aanbevolen wordt om de patiënt in het eerste en tweede begeleidingsgesprek te informeren, daarbij aansluitend op de afspraken die (in samenspraak met de huisarts) gemaakt zijn met de POH en/of longverpleegkundige</li> </ul>
<p>Streef bij het gelijktijdig gebruik van verschillende inhalatiemiddelen naar uniformiteit in toedieningsvorm en -systeem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het gebruik van een longformularium en het maken van FTO-afspraken wordt sterk aanbevolen voor correcte implementatie van deze kernaanbeveling</li> </ul>
<p>Geef de patiënt een inhalatie-instructie volgens de protocollen van de LAN en ga na of de inhalator (nog) geschikt is voor de patiënt</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hoewel de LAN-protocollen leidend zijn, is het mogelijk om regionaal in beperkte mate af te wijken van deze protocollen. In alle gevallen is het van belang dat periodieke training en scholing worden aangeboden en dat de placebomaterialen voor de instructie voorradig zijn</li> </ul>





**KNMP**

Alexanderstraat 11

2514 JL Den Haag

**T** 070 373 73 73

**E** [communicatie@knmp.nl](mailto:communicatie@knmp.nl)

[www.knmp.nl](http://www.knmp.nl)