

Onderhoudsbehandeling van astma

Literatuur geraadpleegd tot mei 2020.

Bijgewerkt op 11 november 2020.

Een woordenlijst is terug te vinden op het einde van de tekst.

- Dit artikel geeft een update over de onderhoudsbehandeling van astma en besteedt bijzondere aandacht aan de belangrijke wijzigingen aangebracht aan de aanbevelingen van *GINA (Global Initiative for Asthma 2019, met update in 2020)*.

Algemene aandachtspunten:

- Vooraleer de behandeling opgedreven wordt, moet worden nagegaan of de patiënt zijn geneesmiddelen correct inneemt, zijn inhalatietoestel correct gebruikt en niet blootgesteld wordt aan verergerende factoren.
- Bij astma mag een langwerkend β_2 -mimeticum (long-acting β_2 -agonist: LABA) nooit zonder ICS gegeven worden.
- Na enkele maanden stabilisatie kan afbouw van de behandeling (step-down) aanbevolen worden.
- **Stap 1:** bij occasionele symptomen zonder risicofactoren voor exacerbaties, raadt *GINA* vanaf de leeftijd van 12 jaar "ICS + formoterol" *zo nodig* aan; gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica (short-acting β_2 -agonist of SABA) *zo nodig* wordt afgeraden. Bij kinderen onder de 12 jaar blijven SABA's de eerste keuze. Het BCFI is van mening dat SABA's de eerste keuze mogen blijven ongeacht de leeftijd en dat deze aanbeveling zeer weinig geargumenteed wordt en voorbarig is. Tot nu toe heeft geen enkele studie bij deze groep patiënten "ICS + formoterol" *zo nodig* vergeleken met SABA.
- **Stap 2:** in aanwezigheid van risicofactoren voor exacerbaties moet een continue behandeling met een lage dosis ICS gestart worden (+ SABA *zo nodig*). *GINA* stelt als optie bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar enkel "ICS + formoterol" *zo nodig* voor. Bij een dergelijke associatie is de symptoomcontrole echter minder goed dan bij een continue lage dosis ICS en een SABA *zo nodig*.
- **Stap 3:** bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar wordt bij onvoldoende werkzaamheid "ICS + LABA" in een continue lage dosis aanbevolen (+ SABA *zo nodig*). Het alternatief is een SMART-strategie (*Single Maintenance And Rescue Therapy*) met lage dosis, bestaande uit "ICS + formoterol", zowel *continu* als *zo nodig*. De plaats van een langwerkend anticholinergicum (*long-acting muscarinic antagonist*: LAMA) hierbij is onduidelijk. Het kan een optie zijn als een LABA gecontra-indiceerd is. Bij kinderen onder de 12 jaar is de eerste keuze een ICS in een continue gemiddelde dosis + een SABA *zo nodig*.
- **Stap 4:** vanaf de leeftijd van 6 jaar kan bij onvoldoende werkzaamheid een continue gemiddelde dosis "ICS + LABA" (+ een SABA *zo nodig*) aangeboden worden. Een SMART-strategie met lage of gemiddelde dosis is een optie, behalve voor kinderen onder de 12 jaar. Het voordeel van een tritherapie (ICS + LABA + LAMA) is nog steeds onduidelijk. Kinderen onder de 6 jaar dienen doorverwezen te worden naar een specialist.
- **Stap 5:** gespecialiseerd advies wordt aanbevolen om aanvullende behandelingen te overwegen: monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden. De risico-batenverhouding van deze opties is niet altijd duidelijk vastgesteld.
- Voor de aanpak van **exacerbaties** verwijzen we naar hoofdstuk 4.1. van het Repertorium.

Diagnose en evaluatie van de ernst van astma

- Astma is een heterogene ziekte, gekenmerkt door een geschiedenis van variabele en omkeerbare ademhalings symptomen doorheen de tijd zoals wheezing, dyspneu, thoracale pijn en/of hoesten. Exacerbaties kunnen optreden, evenals toegenomen luchtwegobstructie die kan evolueren naar een persisterende luchtwegobstructie.
- De diagnose is gebaseerd op de anamnese en de meting van de longfunctie door middel van longfunctietesten. Deze metingen zijn essentieel om uit te voeren, aangezien zowel onder- als overdiagnose vaak voorkomen als men zich alleen op symptomen baseert¹.
- Astma bij kinderen onder de 5 jaar is moeilijk te diagnosticeren, vooral omdat longfunctietesten bij dergelijke jonge kinderen niet haalbaar zijn. Bovendien hebben veel jonge kinderen periodes van wheezing, vooral tijdens virale infecties van de bovenste luchtwegen (zie Folia februari 2017).
- **De ernst van astma** kan alleen a posteriori beoordeeld worden door het niveau van de behandeling die ingesteld moest worden om de symptomen en exacerbaties onder controle te houden.
- Symptomatische criteria en eventueel een meting van de longfunctie maken het mogelijk om te evalueren of het **astma onder controle** is.



Astma zou niet meer onder controle zijn vanaf 3 positieve criteria

- Symptomen overdag meer dan 2 keer per week
- Rescue medicatie meer dan 2 keer per week
- Beperking van dagelijkse activiteiten

's Nachts hoesten of wakker worden door astma

- Het is belangrijk om de **risicofactoren voor exacerbaties** te identificeren, zelfs in het geval van occasionele symptomen, om het optreden van dergelijke exacerbaties en het risico op overlijden te beperken (zie *Stap 2*).

Onderhoudsbehandeling van astma stappenplan

Inleiding

- Dit artikel bespreekt de onderhoudsbehandeling van astma, voornamelijk gebaseerd op *GINA* (zie *GINA 2020 volledig rapport*) en aangevuld met een analyse van recente publicaties over dit onderwerp.
- Vooral voor de behandeling van licht astma zijn er belangrijke wijzigingen in de aanbevelingen van *GINA*.
- Voor meer informatie over ongewenste effecten, interacties, speciale voorzorgsmaatregelen en terugbetalingscriteria van medicatie bij astma, verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 4.1. Astma en COPD.

Algemene principes

- De onderhoudsbehandeling van astma heeft als doel de symptomen, exacerbaties en achteruitgang van de longfunctie te beperken, en het risico op ongewenste effecten zo klein mogelijk te houden.
- De basis van de behandeling blijft een niet-medicamenteuze aanpak: stoppen met roken (inclusief passief roken), een gezond gewicht behouden, lichaamsbeweging beoefenen, triggers vermijden.
- Een stapsgewijze medicamenteuze aanpak wordt aanbevolen. Het is echter ook noodzakelijk om rekening te houden met de initiële presentatie van astma (bijvoorbeeld wanneer die van meet af aan ernstig is) en met wat de patiënt verkiest om een optimale therapietrouw te bekomen.
- In geval van slechte symptoomcontrole of exacerbaties, en voordat wordt overgegaan naar een volgende stap, is het belangrijk na te gaan of de patiënt zijn behandeling correct volgt, niet wordt blootgesteld aan triggers (tabak, allergenen ...), en zijn inhalatiemedicatie correct gebruikt (zie ook instructiefilmpjes van de Belgische Vereniging van Pneumologie). Ook apothekers kunnen voorlichting geven aan de patiënt over het gebruik van inhalatiemedicatie, al dan niet op medisch voorschrift. Deze begeleiding is gratis voor de patiënt en de apotheker kan hiervoor een vergoeding krijgen (het "begeleidingsgesprek voor goed gebruik van geneesmiddelen", GGG, zie website RIZIV).

- Bij jonge kinderen en ouderen wordt het gebruik van een dosisaerosol + voorzetkamer (+ masker tot de leeftijd van 3 jaar) sterk aanbevolen en heeft dit duidelijk de voorkeur boven verneveling (zie Folia februari 2017).
- Bij een aanpassing van de behandeling wordt over het algemeen snel een verbetering opgemerkt, maar het wordt aanbevolen 2 tot 3 maanden te wachten om de werkzaamheid van de strategie te kunnen beoordelen.
- Als het astma gedurende 3 maanden goed onder controle is en de longfunctie stabiel is, kan een *step-down* overwogen worden (terug naar de vorige stap). De ICS blijven de basis van de behandeling en moeten behouden blijven, aan de laagste effectieve dosis.
- Bij astma mag een LABA nooit zonder ICS gegeven worden.

Stap 1: minder dan 2 keer per maand symptomen en geen risicofactoren voor exacerbaties

Voor patiënten vanaf 12 jaar zonder risicofactoren voor exacerbaties die minder dan 2 keer per maand symptomen vertonen, raadt *GINA* voortaan een SABA *zo nodig* af en beveelt het een lage dosis aan van "ICS + formoterol" *zo nodig*.

Het BCFI is van mening dat deze aanbeveling voorbarig is, omdat er bij deze groep patiënten nog geen studie uitgevoerd is naar "ICS + formoterol" *zo nodig* versus SABA *zo nodig*. Het lijkt redelijk om SABA *zo nodig* voorlopig als eerste keuze te blijven gebruiken voor patiënten in stap 1, ongeacht hun leeftijd.

Voor kinderen onder de 12 jaar blijft een SABA *zo nodig* de basis van de behandeling.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

- Patiënten zonder risicofactoren voor exacerbaties die minder dan 2 keer per maand symptomen hebben, mogen alleen een behandeling *zo nodig* krijgen.
- Door SABA *zo nodig* af te raden bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar, hebben de aanbevelingen van *GINA 2019* de basisprincipes van de al decennialang vastgelegde behandeling bij licht astma overhoop gehaald. De eerste keuze van *GINA* is een lage dosis "ICS + formoterol" *zo nodig*. Formoterol is de enige LABA die *zo nodig* gebruikt mag worden: de werking treedt in binnen de 1 à 3 minuten, vergeleken met 10 à 20 minuten voor andere LABA's met astma als indicatie.



De argumenten van *GINA* voor de keuze van "ICS + formoterol" *zo nodig* voor patiënten in stap 1 zijn indirect: *GINA* baseert zich op gegevens van patiënten die in aanmerking komen voor stap 2, m.a.w. patiënten met licht astma maar met risico op exacerbaties.

- Bij patiënten met licht astma zal ongeveer een derde ernstige exacerbaties vertonen, waarvan sommige levensbedreigend zijn. Het is belangrijk om dit risico zoveel mogelijk te voorkomen. Het *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* zegt dat het absolute risico op ernstige exacerbaties laag is bij patiënten met licht astma die alleen een SABA-behandeling *zo nodig* krijgen².
- Studies bij patiënten met licht astma en risico op exacerbaties (zie stap 2) tonen aan dat "ICS + formoterol" *zo nodig* werkzamer is dan een SABA *zo nodig* om exacerbaties te voorkomen.
- Patiënten die hun SABA zeer vaak gebruiken (> 1,5 device/maand, m.a.w. > 300 doses/maand), lopen meer risico op overlijden door astma.
- Een ICS vanaf het begin van de behandeling, ook al is het maar *zo nodig*, zou de boodschap voor de patiënt vereenvoudigen door vanaf het begin te stellen dat ICS de basis van de behandeling zijn. De nadruk zou op die manier gelegd worden op het voorkomen van exacerbaties, en niet enkel op de symptoomcontrole.

Commentaar van het BCFI

- Er zijn patiënten zonder risicofactoren voor exacerbaties die gedurende lange tijd voldoende onder

controle gehouden kunnen worden met alleen een SABA *zo nodig*. Het lijkt niet gerechtvaardigd om deze patiënten bloot te stellen aan het risico op ongewenste effecten van ICS.

- Bovendien zijn er geen studies die de 2 behandelingsstrategieën ("ICS + formoterol" versus SABA) vergelijken voor patiënten in stap 1. Om haar voorstel te ondersteunen, baseert *GINA* zich op studies die uitgevoerd zijn bij patiënten overeenkomend met stap 2 van de behandeling waar een continue ICS geïndiceerd is. Studies die de werkzaamheid en veiligheid van deze 2 behandelingsvoorstellen vergelijken, zijn nodig.
- De kostprijs van deze associaties van ICS + formoterol is hoger dan die van een SABA.
- In de aanbevelingen van de *British Thoracic Association* (BTS), het *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) en *La Revue Prescrire* van 2019 en 2020 worden SABA in stap 1 ook behouden als behandeling *zo nodig*²⁻⁴.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Bij kinderen jonger dan 12 jaar blijft een SABA *zo nodig* de basis van de behandeling.

Stap 2: minder dan 2 keer per maand symptomen en risicofactoren voor exacerbaties

Bij patiënten vanaf 12 jaar met minder dan 2 keer per maand symptomen en risicofactoren voor exacerbaties, moet een ICS gestart worden. *GINA* stelt 2 behandelingsopties voor: een continue lage dosis ICS + een SABA *zo nodig*, of een lage dosis van "ICS + formoterol" *zo nodig*.

Bij kinderen jonger dan 12 jaar blijft de voorkeursbehandeling een continue lage dosis ICS + SABA *zo nodig*.

Het BCFI is van mening dat de behandeling van eerste keuze in stap 2, ongeacht de leeftijd, een continue lage dosis ICS + een SABA *zo nodig* blijft. In studies is de symptoomcontrole bij een continue ICS + een SABA *zo nodig* beter. De gegevens over "ICS + formoterol" *zo nodig*, hoewel interessant voor het risico op exacerbaties, moeten bevestigd worden.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

- Patiënten die in aanmerking komen voor stap 2 zijn patiënten met licht astma, maar met risico op exacerbaties.



Risicofactoren voor exacerbaties:

- Slecht gecontroleerd astma
- Inclusief bij patiënten met weinig symptomen:
 - Frequent gebruik van SABA
 - Slechte ICS-inname: niet voorgeschreven, niet ingenomen of onjuiste inhalatietechniek
 - ESW < 60% van de voorspelde waarde
 - Hoge omkeerbaarheid onder bronchodilatoren
 - Psycho-sociale problemen
 - Blootstelling aan tabak, allergenen
 - Comorbiditeiten: obesitas, chronische rhinitis, voedselallergie, gastro-oesofageale reflux
 - Eosinofilie in het bloed of expectorantia, hoog FENO (fractional exhaled nitric oxide)
 - Zwangerschap
- Voorgeschiedenis van verblijf op intensieve zorgen of intubatie wegens astma
- ≥ 1 ernstige exacerbatie binnen de 12 maanden

- *GINA* herinnert eraan dat ICS de basis van behandeling voor deze patiënten zouden moeten zijn. In de praktijk blijkt echter dat patiënten met weinig frequente symptomen weinig therapietrouw vertonen in geval van een continue ICS-behandeling, wat het risico op exacerbatie vergroot. De therapietrouw bij een continue ICS-behandeling wordt voor deze patiënten geschat op 25-35%⁵.
- Bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar adviseert *GINA* als eerste keuze een lage dosis

- continue ICS + een SABA *zo nodig* of
- «ICS + formoterol» *zo nodig*.
- Deze aanbeveling is gebaseerd op meerdere studies verschenen in 2018 en 2019.



- De studies SYGMA 1 en 2 uit 2018 tonen aan dat bij volwassenen met licht astma en een verhoogd risico op exacerbaties, het gebruik van "budesonide + formoterol" *zo nodig*

- werkzamer is dan een SABA *zo nodig* en even werkzaam is als een continue ICS in het voorkomen van exacerbaties;
- minder werkzaam is dan een continue ICS voor symptoomcontrole;
- de totale toegediende dosis ICS aanzienlijk vermindert (vermindering van 75 tot 83% volgens de studies)⁶⁻⁹.

- Deze resultaten zijn bevestigd door de studie Novel START gepubliceerd in mei 2019¹⁰⁻¹¹.

- Een open-label studie gepubliceerd in september 2019 (PRACTICAL) toonde aan dat "ICS + formoterol" *zo nodig* bij patiënten die voorheen overwegend (70%) met continue ICS werden behandeld, werkzamer is dan continue ICS + SABA *zo nodig*, wat betreft het verminderen van het risico op ernstige exacerbaties waarbij ten minste 3 dagen orale corticosteroïden nodig zijn (risicoreductie van 30%). Het feit dat in deze studie de behandeling met "ICS + formoterol" *zo nodig* werkzamer is, illustreert waarschijnlijk de slechte therapietrouw met continue ICS in de praktijk. In deze studie wordt de therapietrouw geschat op 76%¹²⁻¹³.

Commentaar van het BCFI

Het BCFI is van mening dat de eerste behandelingskeuze in stap 2 voorlopig een continue lage dosis ICS en een SABA *zo nodig* blijft. Het is een optie om "ICS + formoterol" te gebruiken.

- Therapietrouw aan de behandeling ter preventie van exacerbaties is een belangrijk probleem. Het is inderdaad essentieel dat patiënten met een risico op exacerbaties behandeld worden met ICS. Hier is een belangrijke rol weggelegd voor de arts en de apotheker.
- De beschikbare gegevens bij patiënten met licht astma en een risico op exacerbaties zijn niet eenduidig. Het gebruik van "ICS + formoterol" *zo nodig*, is even werkzaam (of werkzamer in een studie) dan continue ICS wat betreft het risico op exacerbaties, maar de symptoomcontrole is minder goed dan bij een onderhoudsbehandeling met ICS.

Bovendien kennen we momenteel de impact niet van een lager ICS gebruik. We hopen hiermee de ongewenste effecten van ICS te kunnen beperken, maar riskeren de voordelen van continue ICS deels te verliezen, met name de inflammatie en evaluatie van astma onder controle houden, en het risico van overlijden beperken.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Voor kinderen jonger dan 12 jaar blijft de voorkeursbehandeling een ICS met continue lage dosis + een SABA *zo nodig*.

Leukotrieenreceptorantagonisten

Leukotrieenreceptorantagonisten (LTRA) zijn geen eerste keuze bij de behandeling van astma: in monotherapie zijn ICS superieur. LTRA kunnen een alternatief zijn bij ongewenste effecten van ICS¹⁴.

Stap 3: onvoldoende controle bij continue lage dosis ICS of lage dosis "ICS + formoterol" **zo nodig**

Bij patiënten vanaf 12 jaar die onvoldoende onder controle zijn met een continue lage dosis ICS of een lage dosis "ICS + formoterol" *zo nodig*, stelt GINA ofwel een continue lage dosis "ICS + LABA" en een SABA *zo nodig* voor, ofwel een SMART-strategie: een lage dosis "ICS + formoterol" zowel continu als *zo nodig*. Het BCFI is van mening dat beide strategieën voorgesteld kunnen worden. De SMART-strategie lijkt een kleine meerwaarde te hebben wat betreft het risico op exacerbaties.

Bij kinderen van 6 tot 11 jaar stelt GINA ofwel een continue gemiddelde dosis ICS voor, ofwel continu "ICS + LABA". De behandeling *zo nodig* blijft een SABA. Het BCFI is van mening dat een continue gemiddelde dosis ICS voorlopig de eerste keuze blijft. De plaats van LABA's bij kinderen is niet vastgesteld. "LABA+ICS" lijkt geen meerwaarde te hebben in vergelijking met alleen ICS.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar kan de continue dosis ICS verdubbeld worden (met een SABA *zo nodig*), maar gespecialiseerd advies is aanbevolen.

Voor sommige patiënten kan desensibilisatie overwogen worden (zie aanvullende behandelingen aan het einde van dit artikel).

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

Bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar, stelt GINA voor

- een continue lage dosis "ICS + LABA" en een SABA *zo nodig*
- of een SMART (of MART)-strategie die bestaat uit het nemen van "ICS + formoterol" zowel continu als *zo nodig* in een lage dosis.

Commentaar van het BCFI

De 2 behandelingsstrategieën die GINA voorstelt, zijn werkzaam. Volgens gegevens van goede kwaliteit heeft een SMART-strategie een lichte meerwaarde voor de preventie van exacerbaties in vergelijking met het gebruik van continu "ICS + LABA" (en een SABA *zo nodig*). Er zijn geen gegevens over symptoomcontrole.



- De SMART-strategie is onderzocht voor de preventie van exacerbaties bij patiënten met matig tot ernstig astma onder continue behandeling. De LABA die in de studies werd gebruikt, is vrijwel steeds formoterol.
- Een meta-analyse gepubliceerd in *JAMA* in 2018 evalueerde deze therapeutische aanpak bij volwassenen met aanhoudend astma en toonde aan dat de SMART-aanpak het aantal exacerbaties licht kan verminderen, vergeleken met continu "ICS + LABA" + een SABA *zo nodig*. De SMART-methode is ook werkzamer dan continu ICS in hoge dosis + SABA *zo nodig*. Volgens de auteurs is de evidentie van hoge kwaliteit¹⁵⁻¹⁸.

Plaats van tiotropium

Bij contra-indicaties voor LABA's stelt GINA voor om een gemiddelde dosis ICS te geven in plaats van tiotropium toe te voegen.

Commentaar van het BCFI

Tiotropium lijkt even werkzaam als het verdubbelen van de dosis ICS of een LABA om exacerbaties te voorkomen. Het kan een optie zijn bij patiënten die geen LABA mogen nemen¹⁹⁻²¹.

Kinderen van 6 tot 11 jaar

GINA

Bij kinderen tussen 6 en 11 jaar worden 2 strategieën voorgesteld als *continue behandeling* met een SABA *zo nodig*

- een gemiddelde dosis ICS

- of een lage dosis « ICS + LABA »

Commentaar van het BCFI

- De eerste keuze bij kinderen van 6-11 jaar is volgens het BCFI altijd een continue gemiddelde dosis ICS in afwachting van meer studies. De plaats van LABA's in deze leeftijdsgroep is onduidelijk. "LABA + ICS" hebben geen meerwaarde vergeleken met ICS alleen. Het toevoegen van een LABA aan een lage dosis ICS kan eventueel een alternatief zijn voor het verhogen van de dosis ICS bij patiënten die ongewenste effecten vertonen met ICS.
- Momenteel is de werkzaamheid van een SMART-strategie bij kinderen niet vastgesteld.



- Het toevoegen van een LABA aan een ICS als onderhoudsbehandeling heeft geen meerwaarde ten opzichte van ICS alleen in dezelfde of hogere dosis ter preventie van exacerbaties die gebruik van een OCS vereisen²².
- Een meta-analyse uit 2018 onderzocht de werkzaamheid van een SMART-strategie bij 341 kinderen van 4 tot 11 jaar en toont een voordeel op de preventie van ernstige exacerbaties. Voorzichtigheid is geboden bij het interpreteren van deze resultaten: volgens de auteurs van de meta-analyse is de evidentie van lage kwaliteit¹⁵.

Kinderen jonger dan 6 jaar

- Bij kinderen jonger dan 6 jaar is het raadzaam om de continue dosis ICS te verdubbelen, in associatie met een SABA *zo nodig*.
- Gespecialiseerd advies is aanbevolen.

Stap 4: onvoldoende controle bij een continue lage dosis "ICS + LABA" of bij SMART in lage dosis (of bij een continue gemiddelde dosis ICS bij kinderen).

Bij patiënten vanaf 12 jaar die onvoldoende onder controle zijn met stap 3, stelt *GINA* voor om (1) een continue gemiddelde dosis "ICS + LABA" te geven + een SABA *zo nodig* (2) of een SMART-strategie aan een lage of gemiddelde dosis (3) of toevoeging van tiotropium aan een lage dosis "ICS + LABA" (tritherapie).

Het BCFI is van mening dat de gegevens over tiotropium in tritherapie nog steeds niet duidelijk zijn. Sommige studies tonen een klein voordeel op het vlak van exacerbaties in vergelijking met een lage dosis "ICS + LABA", andere niet.

Tussen 6 en 12 jaar worden dezelfde opties aanbevolen, uitgezonderd de SMART-strategie.

Voor sommige patiënten kan desensibilisatie overwogen worden (zie aanvullende behandelingen aan het einde van dit artikel).

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

GINA

GINA stelt voor

- een SMART-strategie aan een lage of gemiddelde dosis (zie details stap 3)
- of een continue gemiddelde dosis « ICS + LABA » en een SABA *zo nodig*
- of een tritherapie (zie Plaats van LABA's infra).

Commentaar van het BCFI

Vooraleer de dosis ICS te verhogen, is het belangrijk om opnieuw na te gaan of de patiënt zijn behandeling correct toepast. Men heeft vastgesteld dat 80-90% van het maximale therapeutische voordeel dat verkregen kan worden, bereikt wordt met lage doses ICS (200-250 µg fluticasonpropionaat of equivalent, ongeacht de ernst van astma, zie ook Tabel 1. Inhalatiecorticosteroiden (GINA 2020)²³.

Kinderen van 6 tot 11 jaar

GINA 2019 stelt voor

- een gemiddelde dosis « ICS + LABA » *continu* en een SABA *zo nodig*
- of een tritherapie (zie Plaats van LAMA's infra).

Plaats van LAMA's

GINA

GINA stelt tiotropium voor als behandelingsoptie, in aanvulling op een lage dosis ICS + LABA (tritherapie), bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.

Commentaar van het BCFI

- De gegevens over de werkzaamheid van een tritherapie ICS + LABA + LAMA in vergelijking met een behandeling met ICS + LABA zijn niet eenduidig: sommige studies tonen een klein voordeel aan op exacerbaties en longfunctie, andere niet. Er is geen positief effect aangetoond op de levenskwaliteit¹⁹⁻²⁴.
- Twee in 2019 gepubliceerde studies vergeleken de werkzaamheid van een tritherapie ten opzichte van een lage dosis ICS + LABA (TRIMARAN-studie) en een gemiddelde dosis ICS + LABA (TRIGGER-studie) op de exacerbaties. Tritherapie is werkzaamere dan bitherapie met een lage dosis ICS, maar de klinische relevantie van dit voordeel is twijfelachtig. Tritherapie is niet werkzaamere dan bitherapie met een gemiddelde dosis ICS. Er zijn geen relevante gegevens over andere klinische criteria zoals symptomen of levenskwaliteit.



- De TRIMARAN- en TRIGGER-studies evalueerden de werkzaamheid van een tritherapie (beclometason + formoterol + glycopyrronium) bij volwassenen die niet onder controle waren met ICS + LABA en het afgelopen jaar minstens één exacerbatie vertoonden. De duur van de studie was 52 weken en de primaire criteria waren dezelfde: de longfunctie (ESW) en het aantal matige tot ernstige exacerbaties. In beide studies waren de doses ICS en formoterol in de tritherapie identiek aan de doses van de bitherapie.
- In de TRIMARAN-studie werd tritherapie vergeleken met de dagelijkse inname van een lage dosis ICS (beclometason 100 µg) en formoterol (= stap 3).
- In de TRIGGER-studie werd tritherapie vergeleken met de dagelijkse inname van een gemiddelde dosis ICS (200 µg beclometason) en formoterol (= stap 4).
- De resultaten voor het aantal exacerbaties waren enkel statistisch significant in het voordeel van de tritherapie ICS + LABA + LAMA in de TRIMARAN-studie, waar de gebruikte doses ICS het laagst waren: jaarlijks aantal matige tot ernstige exacerbaties in tritherapie versus bitherapie: 1,83 versus 2,16²⁵.

Stap 5: onvoldoende controle bij gemiddelde dosis “ICS + LABA”

Bij onvoldoende controle met een gemiddelde dosis “ICS + LABA” is het raadzaam om naar **een specialist te verwijzen**. Er kunnen hoge doses “ICS + LABA” aangeboden worden. De risico-batenverhouding van andere aanvullende behandelingen (monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden) is niet altijd duidelijk. Gina merkt op dat het risico op anafylactische reactie en overlijden bij desensibilisatie kan optreden ongeacht de ernst van de astma; het gebruik bij ernstige vormen van astma is controversieel.

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar

- Als de patiënt nog steeds symptomen en exacerbaties heeft, ondanks een goede therapietrouw bij een behandeling zoals voorgesteld in stap 4, kan een hoge dosis ICS + LABA aangeboden worden.
- Het is raadzaam om het advies van een specialist te vragen om een aanvullende behandeling te overwegen: monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden.



Monoklonale antilichamen

- Omalizumab is een monoklonaal anti-Ig-E-antilichaam voor gebruik bij astma met bewezen Ig-E-overgevoeligheid. Benralizumab, mepolizumab en reslizumab zijn anti-interleukines-5, aangewezen bij eosinofiel astma. Dupilumab is gericht tegen interleukine-4.
- Bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (6 jaar voor omalizumab) met matig tot ernstig astma, hebben studies versus placebo een licht voordeel van deze moleculen aangetoond op bepaalde klinische criteria: daling van de exacerbaties en vermindering van ICS en OCS, ziekenhuisopnames, astmasymptomen, levenskwaliteit^{26,27}.
- Monoklonale antilichamen werden niet vergeleken met orale corticosteroïden, noch onderling, waardoor hun plaats bij ernstig astma niet duidelijk te bepalen is.

Desensibilisatie

- Volgens *GINA* kan sublinguale desensibilisatie (SLIT) overwogen worden bij volwassenen met allergie voor huisstofmijt, allergische rinitis en exacerbaties ondanks behandeling met ICS, maar het effect is gering.
- Subcutane (SCIT) of sublinguale desensibilisatie is niet werkzaam dan ICS, maar kan het gebruik ervan verminderen.
- Beide toedieningswegen brengen het risico met zich mee van een anafylactische reactie (vooral gedocumenteerd voor subcutane desensibilisatie). Bijkomend nadeel voor de sublinguale weg is dat deze zonder medisch toezicht wordt ingenomen^{28,29}.

Neomacroliden

- De huidige evidentie is onvoldoende om neomacroliden aan te bevelen ter preventie van exacerbaties^{30,31}.
- Een *Cochrane review* uit 2015 toonde geen positief effect van neomacroliden ter preventie van exacerbaties³².
- Slechts één studie uit 2017 laat een positief effect zien van het toevoegen van een lage dosis azithromycine aan de chronische behandeling (ICS + LABA) ter preventie van exacerbaties³³.
- Neomacroliden brengen een risico op bacteriële resistentie met zich mee en geven ongewenste effecten.

Conclusie

- De aanbeveling van *GINA 2019* stelt de basis voor de behandeling van licht astma in vraag, door SABA *zo nodig* af te raden en "ICS + formoterol" *zo nodig* voor te stellen.
- Er zijn echter patiënten zonder risicofactoren voor exacerbaties (stap 1) die voldoende gecontroleerd kunnen worden met alleen SABA *zo nodig*. Er is bij deze patiënten nog geen studie uitgevoerd naar de werkzaamheid van de nieuwe strategie.
- Bij een risicofactor voor exacerbaties (stap 2) is een ICS essentieel. Continu gebruik vermindert dit risico en zorgt voor een betere symptoomcontrole dan gebruik *zo nodig*. Het zou nuttig zijn als de door *GINA* voorgestelde strategie ("ICS + formoterol" *zo nodig*) onderworpen wordt aan meer onderzoek op het vlak van symptoomcontrole en levenskwaliteit.
- De SMART-strategie uit stap 3 lijkt interessant en zou het risico op exacerbaties verminderen. Dit moet bevestigd worden, vooral voor de andere klinische eindpunten (symptomen en levenskwaliteit).
- De andere behandelingen (LTRA, tiotropium, monoklonale antilichamen, desensibilisatie, neomacroliden) werden onderzocht in minder studies en zijn geen eerste keuze. De risico-batenverhouding van sommige van deze behandelingen is onduidelijk.

Tabel 1. Inhalatiecorticosteroïden (GINA 2020)

ICS	Dagelijkse dosis (µg)		
	Laag	Gemiddeld	Hoog
Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar			
Beclometasondipropionaat	100-200	>200-400	>400

Budesonide	200-400	>400-800	>800
Fluticasonpropionaat	100-250	>250-500	>500
Kinderen van 6 tot 11 jaar			
Beclometasondipropionaat	50-100	>100-200	>200
Budesonide	100-200	>200-400	>400
Fluticasonpropionaat	50-100	>100-200	>200
Kinderen tot 5 jaar			
Beclometasondipropionaat dosisaerosol	50 ≥ 5 jaar	/	/
Budesonide vernevelaar	500 ≥ 1 jaar	/	/
Fluticasonpropionaat dosisaerosol	50 ≥ 4 jaar	/	/
Fluticasonpropionaat inhalatiepoeder	Onvoldoende bestudeerd		

Lijst met gebruikte afkortingen/woordenlijst

ESW (één seconde waarde) of FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*): maximale hoeveelheid lucht die in één seconde uitgedemd kan worden.

ICS: inhalatiecorticosteroïden

LABA: langwerkend β_2 -mimeticum of *long-acting β_2 -agonist*

LAMA: langwerkende anticholinergica of *long-acting muscarinic antagonist*

LTRA: leukotrienreceptorantagonisten

OCS: orale corticosteroïden

SABA: kortwerkend β_2 -mimeticum of *short-acting β_2 -agonist*

SAMA: kortwerkende anticholinergica of *short-acting muscarinic antagonist*

SCIT: subcutane immunotherapie of *subcutaneous immunotherapy*

SLIT: sublinguale immunotherapie of *sublingual immunotherapy*

SMART: *single maintenance and rescue therapy*

Algemene bronnen

- GINA 2019 Global Strategy for Asthma Management and Prevention <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- GINA 2020 https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf

Specifieke bronnen

1 Diagnose en behandeling van astma bij volwassenen : levenslang ? *Minerva* 2017;16:218-21. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2139>

2 Chronic asthma management, *NICE* 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>

3 British guideline on the management of asthma July 2019 <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>

4 Traitement de l'asthme léger. *La Revue Prescrire* 2020; 40(439):359-63

5 Reddel HK, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management *European Respiratory Journal* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019

6 O'Byrne, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma, *N Engl J Med* 2018;378

7 Bateman, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma, *N Engl J Med* 2018;378:1877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275

8 Amrol DJ. As-Needed Inhaled Steroids plus Long-Acting Bronchodilators for Mild Asthma, *NEJM Journal Watch* 2018, May 22. <https://www.jwatch.org/na46695/2018/05/22/needed-inhaled-steroids-plus-long-acting-bronchodilators>

9 Stanbrook MB. As-needed budesonide-formoterol was noninferior to maintenance budesonide for exacerbations in mild asthma, *ACP Journal Club* 2018, September 18. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-6-031

10 Beasley R, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma, May 23, 2019 *N Engl J Med* 2019;380:2020-30 DOI: 10.1056/NEJMoa1901963

11 Wong GWK. How Should We Treat Patients with Mild Asthma? *N Engl J Med* 2019;380:2064-66 DOI: 10.1056/NEJMe1905354

12 Hardy 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. *Lancet* 2019;394:919-28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8)

- 13** Amrol DJ. Can Mild Asthma Be Managed with Only As-Needed Inhaled Steroids Plus a Bronchodilator? *NEJM Journal Watch* 2019, September 26. <https://www.jwatch.org/na49830/2019/09/26/can-mild-asthma-be-managed-with-only-needed-inhaled>
- 14** Chevalier P. Quel est le bénéfice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en cas d'asthme? *Minerva* 15 juin 2018. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/553>
- 15** Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.276915RCT/16: formoterol
- 16** Thien F. Review: SMART reduces asthma exacerbations compared with other controller and relief therapy regimens *ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-005
- 17** Krishnan J, Au DH. Time to Converge FDA Decisions and Evidence Syntheses for Long-Acting Muscarinic Antagonists and SMART in Guidelines for the Treatment of Asthma. *JAMA* 319(14):1441-3. doi:10.1001/jama.2018.2029
- 18** SMART-methode: minder exacerbaties bij patiënten met persisterend astma? *Minerva* 2019, 15 februari. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20433>
- 19** Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.2757
- 20** Thien F. Review: In uncontrolled, persistent asthma, adding LAMAs to inhaled corticosteroids reduces exacerbations *ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-004
- 21** Van Meerhaeghe A. Een langwerkend anticholinergicum of een langwerkend bèta-2-mimeticum toevoegen aan de behandeling van volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden? *Minerva* 2016;15:68-72. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2028>
- 22** Van Meerhaeghe A. Chronisch astma bij kinderen: langwerkende bèta-2-mimetica toevoegen aan inhalatiecorticosteroiden? *Minerva* 2016, 15 september. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20303>
- 23** Beasley R. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1471-7. doi: 10.1164/rccm.201810-1868CI
- 24** Chevalier P. Tiotropium pour traiter l'asthme? *Minerva* 2015, 15 september. [minerva-ebm.be/NL/Analysis/10244](http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/10244)
- 25** Virchow J, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials *The Lancet* 2019. Published Online September 30 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
- 26** Drazen JM, Harrington D. New Biologics for Asthma. *NEJM* 2018, published online May 21. doi: 10.1056/NEJMe1806037
- 27** Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *ACP* 2018, 21 Aug. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-4-017
- 28** Enrichir et mettre à jour sa panoplie pour mieux soigner *La Revue Prescrire* 2020;40 (435):32.
- 29** Désensibilisation dans l'asthme allergique, *Rev Prescrire* 2019; 39 (425), 210-211
- 30** Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene. Juryrapport van de RIZIV consensusvergadering, mei 2017.
- 31** Van Meerhaeghe A. Effectiviteit van azithromycine op vlak van exacerbaties en levenskwaliteit bij ongecontroleerd astma ondanks een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica? *Minerva* 2018, 15 november. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20419>
- 32** Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub4.
- 33** Gibson PG, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet* 2017, Published online July 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.