idoctor

Nr 2 - 2019

Accreditatie aangevraagd

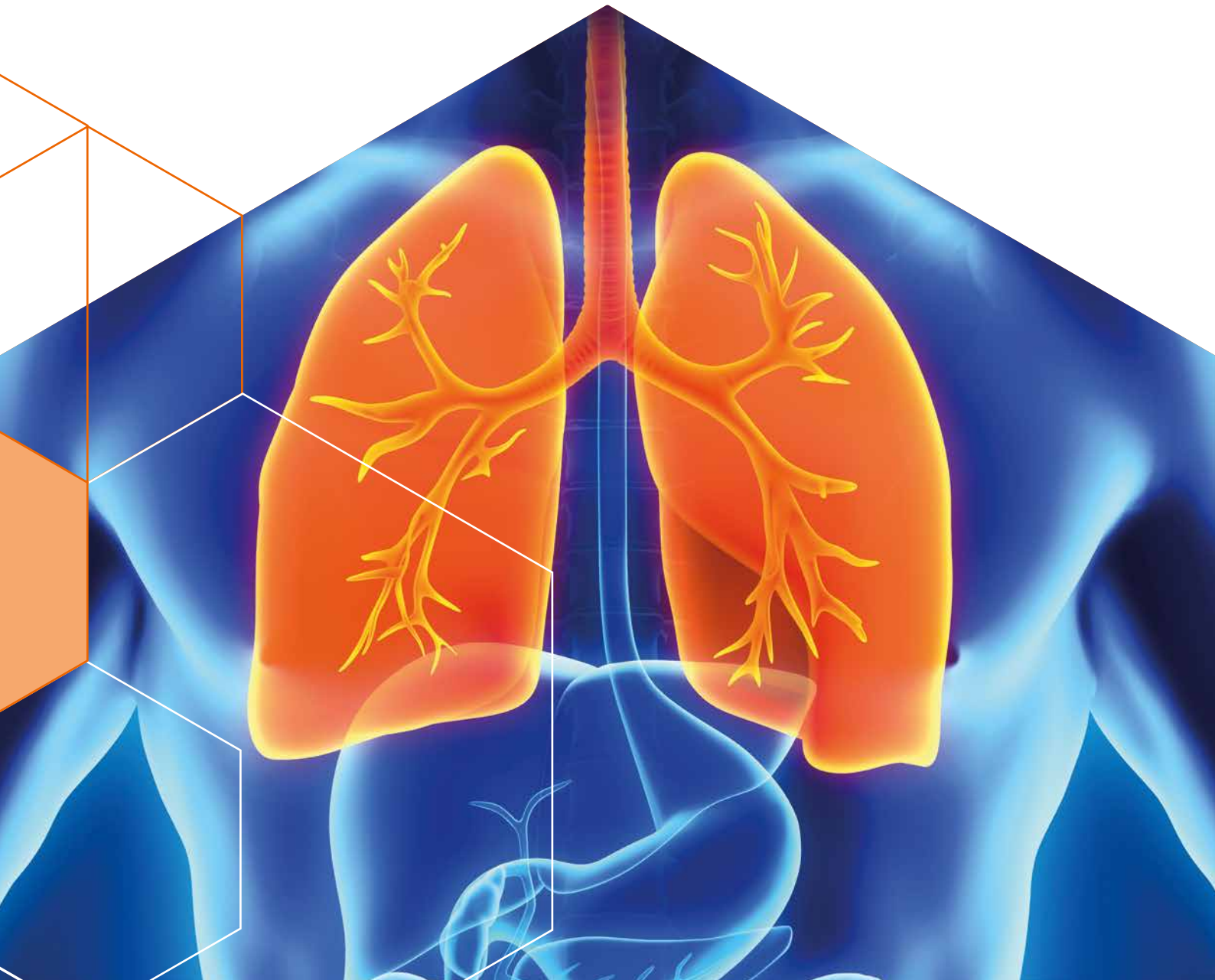
Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Gert-Jan Braunstahl

In dit nummer:

Bronchiëctasieën zijn geen bijzaak meer | Hooggebergtebehandeling bij ernstig astma
Belang van fenotypering bij behandeling van ernstig astma
Sublinguale immunotherapie bij allergische rhinitis en allergisch astma



FASENRA is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten[1]

NIEUWE PUBLICATIE:
2 jaar follow-up veiligheid & effectiviteitsdata[5]
(BORA fase III studie)

Fasenra®

Power to reduce exacerbations[1-3]

Significante reductie van OCS gebruik[1,4]

FASENRA is de biological met **bijna-volledige depletie** van bloed eosinofielen **binnen 24 uur**[1]

Fasenra®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

1-5. Zie voor de verkorte bijsluiter en referenties elders in dit blad

AstraZeneca

NL-3229/Exp01102020

4
Astma: steeds meer oorzaken maar ook meer mogelijkheden
Interview met:
Dr. Gert-Jan Braunstahl

8
Nascholing
Belang van fenotypering bij behandeling van ernstig astma
Met medewerking van:
Dr. Anneke ten Brinke

18
Bronchiëctasieën zijn geen bijzaak meer
Met medewerking van:
Dr. Wim Boersma, Dr. Lotte Terpstra

24
Hooggebergte-behandeling bij ernstig astma
Met medewerking van:
Dr. Lous Rijssenbeek

30
Het microbioom speelt sleutelrol bij astma
Met medewerking van:
Dr. Gerdien Tramper

34
Nascholing
Sublinguale immuno-therapie bij allergische rhinitis en allergisch astma
Met medewerking van:
Dr. ir. Jasper Kappen

Hoofdredactioneel

Geachte collega's,
Voor u ligt de nieuwste uitgave van iDoctor die deze keer is gewijd aan het thema astma. Astma is een aandachtsveld dat volop in beweging is getuige de succesvolle 10e editie van de cursus 'Op de hoogte van astma' die onlangs weer plaatsvond in Davos. Het is fijn om te constateren dat astma zo leeft onder (aankomende) longartsen. In de laatste 50 jaar is er veel bereikt: de introductie van inhalatiecorticosteroïden, de toevoeging van langwerkende luchtwegverwijders en de komst van biologicals. Ook worden de onderliggende mechanismen van astma steeds verder ontrafeld en is er steeds meer aandacht voor de interactie tussen genen en omgevingsfactoren. Deze onderwerpen komen in dit tijdschrift zeker aan bod.
Er is een groeiende interesse voor de rol van het microbioom bij het ontstaan van inflammatoire ziekten, waaronder ook astma. Dit biedt ook mogelijkheden voor interventie. Gerdien Tramper, kinderarts, zal ingaan op de functie van het microbioom bij astma. Bronchiectasieën komen regelmatig voor bij astma, met name bij patiënten met een ernstigere vorm van astma. Wim Boersma bespreekt de oorzaak en behandeling van bronchiectasieën. De laatste jaren zijn er veel nieuwe medicamenten op de markt gekomen voor patiënten met ernstig allergisch of eosinofiel astma. Anneke ten Brinke vertelt over de ontwikkelingen op het gebied van biologicals.
Voor de minder ernstige gevallen van astma waarbij huisstofmijtallergie een belangrijke rol speelt, is desensibilisatie een goede optie. Jasper Kappen bediscussieert het toepassen van sublinguale immunotherapie bij allergisch astma. Ook wat betreft niet-medicamenteuze therapie is er veel nieuws te melden. Lous Rijssenbeek beschrijft het belang van hoogte bij de revalidatie van astma. Kortom een afwisselend geheel waarbij u in korte tijd een aardige indruk krijgt van de nieuwste ontwikkelen op het gebied van astma.

✢ Gert-Jan Braunstahl
gast-hoofdredacteur

Colofon

Jaargang 2, nummer 2.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o) en verpleegkundig specialisten met BIG-registratie.
Oplage 1200 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Sleepboot 9a
3991 CN Houten
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Lynette Wijgergangs

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
IQVIA

Beeld
istock
123rtf

@ 2019
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

✛ **Dr. Gert-Jan Braunstahl**, longarts Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam

Patrick Marx

Astma: steeds meer oorzaken maar ook meer mogelijkheden

Astma was ooit zo eenvoudig: één ziekte met één diagnose. De werkelijkheid blijkt anders, de ziekte is multifactorieel. Bacteriën uit het microbioom spelen een rol bij het ontstaan en de ernst van de ziekte. De behandeling, of het nu met biologicals is of in Davos, hangt weer af van het type astma van de patiënt. Als een allergie een rol speelt, dan bieden steeds meer sublinguale immunotherapieën uitkomst. Gert-Jan Braunstahl, longarts in het Rotterdamse Franciscus Gasthuis & Vlietland geeft een overzicht van de onderwerpen die hij als gast-hoofdredacteur voor dit nummer selecteerde.

Astma is een systemische ziekte waarbij allerlei factoren een oorzakelijke rol spelen. "Vroeger dachten we dat astma één ziekte was, maar nu weten we dat de ziekte vele fenotypen kent," zegt Gert-Jan Braunstahl. "Bij ongeveer 60% van de patiënten speelt allergie een rol, maar als je goed kijkt, zie je dat zeker drie of vier factoren invloed hebben op het individuele astmaprofiel van elke patiënt. Je vindt naast bijvoorbeeld de allergie ook actief eczeem, obesitas, lichamelijke inactiviteit of een eosinofiele ontstekingsreactie."
"Gelukkig is er steeds meer aandacht voor de fenotypering van astma," vervolgt Braunstahl. "Die fenotypering levert een astmaprofiel op waarvoor je een behandeling zoekt. De fenotypering vindt nu vooral in de tweede lijn plaats maar zou ook naar de eerste lijn kunnen verschuiven, mits de huisarts voldoende diagnostische mogelijkheden krijgt. De kennis die we nu in de tweede lijn opdoen, kunnen we dan overdragen naar de eerste lijn."

Microbioom

Nieuwe kennis over de oorzaak en ernst van astma komt meer en meer uit het vrij nieuwe onderzoek naar het microbioom, naar het gezamenlijke genetische profiel van bacteriën in bijvoorbeeld de longen, hogere luchtwegen en zelfs de darm. Braunstahl: "Tot voor een jaar of 10-15 dachten we dat de long steriel was, maar dat is niet zo. De long heeft een eigen microbiële flora die helpt bij de afweer en het stabiel houden van processen in de slijmvliezen. Als de samenstelling van het microbioom verandert, dus als andere soorten bacteriën actief worden, dan leidt dat soms tot ontstekingen in de luchtweg die astma kunnen veroorzaken of verergeren."
Luchtweginfecties en medicijnen zijn enkele van de factoren die het microbioom beïnvloeden. "Mogelijk leidt dit tot het ontstaan van therapieresistent astma," meent Braunstahl. "We schrijven daarom een grote rol toe aan de invloed van het microbioom op astma en zullen daar bij de keuze van de therapie rekening mee moeten houden."

Bronchiëctasieën

Bronchiëctasieën komen voor bij astma en andere chronisch obstructieve longziekten, zoals COPD. Recent onderzoek laat zien dat ze zelfs vaker voorkomen dan gedacht. "Het trilhaar-epitheel in de aangedane delen van de luchtwegen functioneert niet meer waardoor er slijm blijft staan," zegt Braunstahl. "Dit leidt tot ontstekingen die op hun beurt het astma weer kunnen verergeren. In het slechtste geval leidt dit tot veelvuldig gebruik van antibiotica en zelfs bloedingen."
Recent (2017) zag een nieuwe richtlijn omtrent bronchiëctasieën het licht. De richtlijn adviseert een systematisch diagnostisch stappenplan voor het achterhalen van de aan de bronchiëctasieën onderliggende aandoening. Verder adviseert de richtlijn over het al dan niet doorverwijzen naar een expertise-centrum. Intussen wordt hard gewerkt aan nieuwe therapieën zoals inhalatie-antibiotica.

Biologicals

Voor mensen met ernstig astma komen steeds meer biologicals op de markt. De eerste was een immunoglobuline IgE-remmer als behandeling van ernstig allergisch astma. Bij 40-50% van de mensen met ernstig astma speelt een eosinofiele component mee. Voor hen zijn er sinds enkele jaren drie interleukine-5 antagonisten. Binnenkort komt daar een interleukine-4-receptor antagonist bij. Braunstahl: "Dit middel werkt op het kruispunt van allergisch en eosinofiel astma. Het wordt al toegepast bij mensen met ernstig eczeem. Ik heb enkele patiënten op mijn poli die de interleukine-4-receptor antagonist vanwege eczeem krijgen, met ook fantastische resultaten op hun astma. Zo zie je

Zinc nummer: NL/REZ/0003

TEVA Respiratory

When it gets tough, get CINQAERO®

Power to take the challenge of severe eosinophilic asthma[1,2,3,4,5]

CINQAERO▼
reslizumab
The IV anti-IL5

Niet alle patiënten die deelnamen aan de studies vallen binnen de indicatie die is goedgekeurd in Europa voor CINQAERO®. CINQAERO® dient alleen voorgeschreven te worden volgens de SmPC en bij patiënten waarvoor het is geïndiceerd. Referenties:

1. Castro, et al. Lancet Respir Med. 2015; 3: 355-66.
2. Brusselle G, et al. ERJ Open Res. 2017; 00004-2017 https://doi.org/10.1183/23120541/00004-2017].
3. Castro et al, Am J Respir Crit Care Med Vol 184. pp 1125-1132, 2011.
4. Mukherjee et al, Am J Respir Crit Care Med Vol 197, Iss 1, pp 38-46, 2018.
5. Cinqaero Prescribing Information. Frazer,PA: Teva Pharmaceuticals, LLC; March 2016.

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan Teva snel nieuwe veiligheidsinformatie vaststellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via dso.nl@tevanederland.com.

dat je met één middel meerdere aandoeningen kunt behandelen. Ik verwacht dat het deze zomer op de Nederlandse markt komt voor de behandeling van ernstig astma."

SLIT

Bij minder ernstig allergisch astma biedt sublinguale immunotherapie (SLIT) soelaas. "Het is de eerste therapie voor astma waarvan het effect blijft aanhouden, ook nadat je ermee stopt," zegt Braunstahl. "Vooral van de SLIT met huisstofmijt weten we dat het astma-aanvallen kan verminderen. Daarom adviseert de meest recente guideline van het Global Initiative for Asthma (GINA) om SLIT met huisstofmijt in te zetten bij mensen met GINA 3 en 4 astma (matig-ernstig astma) met een huisstofmijtallergie. Het is voor het eerst dat immunotherapie in een astmarichtlijn genoemd wordt."
De implementatie van de uit 2016 stammende richtlijn laat volgens Braunstahl nog te wensen over: "Immmunotherapie wordt vaak voorgeschreven door allergologen of KNO-artsen. Longartsen hebben er nog onvoldoende weet van of handelen nog onvoldoende naar de richtlijn. Wat dat betreft zijn er zeker nog stappen te maken in de kennisoverdracht over de achtergrond en mogelijkheden van immunotherapie bij astma."Ook de update van de richtlijn Respiratoire Allergie van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose zal naast het advies voor SLIT met graspollen ook een advies voor SLIT met huisstofmijt bevatten.

Onlangs verschenen positieve resultaten van een fase II- en III-studie naar het gebruik van SLIT als behandeling van een boompollenallergie. Het middel is nog experimenteel. Toelating op de Nederlandse markt zou volgens Braunstahl een doorbraak zijn: "Allergieën voor de drie grootste groepen inhalatieallergenen, huisstofmijt, boom- en graspollen, zijn dan te behandelen met een tablet in plaats van met injectietherapie. SLIT is veel makkelijker en goedkoper toe te passen dan de injectietherapie in het ziekenhuis."
Langzaam maar zeker worden ook langetermijnresultaten over SLIT bekend. "Van de injectietherapie weten we dat het effect van immunotherapie mediaan 8-10 jaar aanhoudt, daarna neemt het af. We gaan ervan uit dat SLIT hetzelfde werkingsmechanisme heeft en daarom net zo lang werkt. Van SLIT met graspollen zijn 5-jaars follow-up data bekend die laten zien dat de therapie dan inderdaad nog werkt."

Davos

Stel dat optimale behandeling niet werkt waardoor de patiënt een hoge ziektelast houdt, vaak wordt opgenomen en bij thuiskomst snel weer ontspoort. Wat dan? Meestal komt deze patiënt in aanmerking voor revalidatie in een derdelijns astmacentrum. "Zeker als omgevingsfactoren een grote rol bij het astma spelen, helpt het om iemand uit zijn omgeving te halen om één en ander weer op de rails te zetten," zegt Braunstahl. Één van deze revalidatiecentra waar de Rotterdamse longarts jaarlijks 5-6 van zijn patiënten heen stuurt, ligt in het Zwitserse

> "De kennis die we nu in de tweede lijn opdoen, kunnen we overdragen naar de eerste lijn.

Davos. "In Davos komt geen huisstofmijt voor, is er nauwelijks expositie aan fijnstof en pollen en zorgt de zon voor de aanmaak van vitamine D. Het zijn allemaal factoren die bijdragen aan het herstel van zeer ernstig allergisch astma. Bovendien worden in een revalidatiecentrum ook andere factoren aangepakt die een rol spelen bij astma, bijvoorbeeld obesitas en lichamelijke inactiviteit."

Verwijzen naar Davos is echter niet makkelijk. "Het is lastig om bij de verzekeraars vergoeding voor elkaar te krijgen, maar over het algemeen lukt het ons om de patiënten erheen te sturen." Braunstahl vervolgt: "De revalidatie kost zo'n 50 duizend euro. Voor dat bedrag kan ik een patiënt drie jaar met biologicals behandelen. Om kosteneffectief te zijn, moet het effect van Davos dus zeker drie jaar aanhouden. We weten dat de revalidatie in Davos op korte termijn goed werkt maar dat het effect na verloop van tijd afneemt. De vraag is hoe ver de patiënten terugvallen: tot het niveau van voor Davos of minder ver omdat ze in Davos allerlei skills leerden? Binnenkort verschijnen de resultaten van een studie naar de langetermijneffecten. Daaruit zal wederom blijken dat er goede kortetermijnresultaten zijn en ik verwacht dat de studie ook positieve effecten op de lange termijn laat zien."

Met positieve effecten op de lange termijn komen we bij de toekomst van de astmabehandeling terecht. Hoe ziet die ultieme toekomst er in de ogen van Braunstahl uit? "Vaccinaties of genetische interventies die astma voorkomen zijn een mogelijkheid, nog los van alle targeted therapieën waaraan gewerkt wordt. Zo'n interventie grijpt dan in op het microbioom, het genoom of metaboloom, zeg maar op de moleculaire omgeving waarin astma gedijt. Zover zijn we nog lang niet maar er worden wel stappen in die richting gezet."

NASCHOLING

Belang van fenotypering bij behandeling van ernstig astma

Marijke van Oosten

+ Met medewerking van: **Dr. Anneke ten Brinke,** longarts, Medisch Centrum Leeuwarden

Samenvatting

Ernstig astma is een heterogene moeilijk te behandelen ziekte. De afgelopen jaren zijn verschillende doelgerichte medicijnen op de markt gekomen voor de behandeling ervan. Deze middelen zijn effectief bij specifieke fenotypes van ernstig astma, waardoor fenotypering essentieel is voor keuze van behandeling. Momenteel worden drie fenotypes onderscheiden: allergisch astma, late-onset eosinofiel astma en niet-eosinofiel astma. Belangrijke factoren om deze fenotypes te onderscheiden zijn: leeftijd bij aanvang van astma, aanwezigheid van kenmerkende allergische symptomen, allergeen-specifiek IgE in bloed en aantal eosinofielen in bloed. In dit artikel worden de verschillende doelgerichte medicijnen voor behandeling van ernstig astma besproken alsmede de fenotypes waarbij zij werkzaam zijn.

Dit artikel is binnenkort ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: **www.idoctoracademy.eu**

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u hoe het onderscheid tussen ernstig astma en overige vormen van moeilijk behandelbaar astma wordt gemaakt;
- Heeft u inzicht in de verschillende subtypen van ernstig astma;
- Weet u welke biologicals beschikbaar zijn voor behandeling van ernstig astma;
- Heeft u inzicht in welke gevallen de verschillende biologicals geïndiceerd zijn.

Astma is een heterogene ziekte die bij de meeste mensen goed te behandelen is. Bij ongeveer 17% van patiënten is de ziekte moeilijk onder controle te krijgen, ondanks behandeling met soms hoge dosis inhalatiecorticosteroïden en bronchusverwijders.[1] Deze mensen houden veel klachten en hebben frequente exacerbaties. Er is dan sprake van 'moeilijk behandelbaar astma'. De oorzaken hiervan zijn divers en variëren van verkeerd toegepaste inhalatietechnieken tot comorbiditeit. Veelal zijn deze oorzaken zodanig aan te passen dat de astma alsnog onder controle komt. Bij een klein deel van de mensen met moeilijk behandelbaar astma lukt dat niet. Bij hen wordt de ziekte 'ernstig astma' genoemd. Tot voor kort waren er geen specifieke medicijnen voor de behandeling van ernstig astma, behalve onderhoudsbehandeling met prednisolon.

De afgelopen jaren, echter, is de kennis over astma – en met name ernstig astma – toegenomen. Een belangrijke bevinding hierbij is dat ernstig astma uit verschillende subtypes bestaat, waar verschillende ontstekingreacties aan ten grondslag liggen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe medicamenten die werkzaam zijn bij specifieke subtypes van ernstig astma, de zogenoemde biologicals.[2] Deze kostbare geneesmiddelen dienen alleen gebruikt te worden indien er bij een patiënt daadwerkelijk sprake is van ernstig astma. In andere gevallen kan de ziekte vaak onder controle worden gebracht door het optimaliseren van het gebruik van een minder duur middel of door het treffen van niet-medicamenteuze maatregelen. Zo blijft de gezondheidszorg betaalbaar.

> “
>
> Deze kostbare geneesmiddelen dienen alleen gebruikt te worden indien er bij een patiënt daadwerkelijk sprake is van ernstig astma.

Bepaling van ernstig astma

In Nederland komt ernstig astma voor bij 3,6% van patiënten met astma.[1] Voordat gesproken kan worden van ernstig astma, dient een aantal factoren te worden geverifieerd en/of geoptimaliseerd.[3,4] Daarbij kunnen de volgende vragen worden gesteld:

- Is de diagnose astma juist? Ongeveer 5-10% mensen met diagnose astma, blijkt geen astma te hebben.[5] Klachten en symptomen hebben dan een andere oorzaak.
- Is er sprake van therapietrouw? Onderzoek heeft laten zien dat 30-70% van de patiënten met astma medicatie niet volgens voorschrift van de arts inneemt.[6-8]
- Neemt de patiënt de medicijnen op de juiste wijze in? De inhalatietechniek blijkt bij 15-20% onvoldoende.[9]

- Gebruikt de patiënt medicatie die bronchoconstrictie kan veroorzaken, zoals NSAID's, beta-blokkers, ACE-remmers? Zo ja, deze zoveel mogelijk staken.
- Is er sprake van comorbiditeit die de astma beïnvloedt? Zo ja, dan dient deze zoveel mogelijk onder controle te worden gebracht.
- Is er sprake van expositie aan allergenen of andere prikkelende of toxische stoffen? Zo ja, dan de blootstelling zoveel mogelijk reduceren.

Bij ernstig astma zijn bovenstaande factoren uitgesloten dan wel geoptimaliseerd en is een van de volgende situaties van toepassing [3,4,10]:

- Astma is nog steeds niet onder controle ondanks regelmatig gebruik van hoge doseringen astmamedicatie.
- Patiënten hebben ≥ 2x per jaar ernstige exacerbaties ondanks regelmatig gebruik van hoge doseringen astmamedicatie.
- Patiënten bereiken alleen astmacontrole met behulp van systemische corticosteroïden. Deze patiënten lopen risico op ernstige bijwerkingen van de behandeling.

Tijd bespaart geld

Een deel van de genoemde factoren zijn eenvoudig in de huisartsenpraktijk na te lopen, zoals therapietrouw, inhalatietechnieken en dosering. Blijft een patiënt onrustig en heeft deze meer dan twee prednisonkuren in het jaar nodig, dan is het verstandig de patiënt door te verwijzen naar een longarts. Krijgt een (algemeen) longarts de patiënt ook niet stabiel en zijn nog steeds meer dan twee prednisonkuren per jaar nodig, dan valt een beoordeling door een in ernstig astma gespecialiseerde longarts te overwegen.
Het opsporen van mogelijke oorzaken die (milde) astma onrustig maken, vergt tijd en aandacht. Deze aanpak levert echter ook winst op: kostenbesparing op dure behandelingen doordat de astma op simpelere en goedkopere wijze onder controle te krijgen is.

Fenotypen ernstig astma

Is de diagnose ernstig astma eenmaal gesteld, dan dient zich de volgende vraag aan: om welk subtype ernstig astma gaat het? Voor de behandeling van ernstig astma zijn de laatste jaren een aantal biologicals op de markt gekomen. De verschillende biologicals zijn alleen effectief in specifieke fenotypes van ernstig astma. Daarom is het belangrijk om via fenotypering eerst het subtype astma te bepalen en dan een biological te selecteren die bij dat subtype effect zou kunnen sorteren. Tegenwoordig wordt binnen ernstig astma verschillende subgroepen/fenotypes onderscheiden: early-onset allergisch astma, late-onset eosinofiel astma en niet-eosinofiel astma. [11,12]

Early-onset allergisch astma

Allergisch astma is het bekendste fenotype astma en komt naar schattig bij 30-50% van mensen met ernstig astma voor. Dit fenotype ontstaat op de kinderleeftijd en heeft de kenmerkende klachten van een allergie (loopneus, tranende ogen, jeuk, benauwdheid), die veroorzaakt worden door een reactie van het

immuunsysteem op een allergeen. Kenmerkend voor allergisch astma is een verhoging van allergeen specifiek immunoglobuline E (IgE) in het bloed.
Bij een deel van de patiënten is ook het aantal eosinofielen in het bloed verhoogd. Allergisch astma is vaak een veel in de familie voorkomende aandoening. Het gaat regelmatig samen met eczeem en/of rhinitis. De ziekte komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Voor fenotypering zijn vooral de aanwezigheid van kenmerkende allergische klachten in combinatie met een positieve allergietest en de leeftijd van aanvang astmaklachten richtinggevend.

Late-onset eosinofiel astma
Astma kan ook op volwassen leeftijd ontstaan, zoals het geval is bij late-onset eosinofiel astma. Dit type astma bedraagt ongeveer 25-40% van de populatie met ernstig astma.[13,14] Mensen met dit fenotype ernstig astma hebben een verhoging van eosinofiele ontstekingscellen in bloed, sputum of uitademinglucht (NO-meting). Als onderscheid met allergisch astma vertonen patiënten geen klachten die typerend zijn voor een allergie. Wel komen heel vaak neusbijholteontstekingen, neuspoliepen en vernauwde luchtwegen voor. Soms is er tevens sprake van een eosinofiele oorontsteking.
Patiënten met dit subtype hebben niet altijd hevige dagelijkse klachten, maar kunnen wel heftige, astma-aanvallen hebben. Niet zelden komt een niet eerder met astma gediagnosticeerd persoon door een heftige aanval op de intensive care, waar dan blijkt dat het om astma gaat. Een deel van de patiënten meldt een overgevoeligheid voor middelen die acetylsalicylzuur bevatten. Dit fenotype astma komt bij mannen en vrouwen in gelijke mate vooren manifesteert zich niet op de kinderleeftijd. Het aantal eosinofielen in het bloed is een goede biomarker voor dit fenotype.

Niet-eosinofiel astma
Ook niet-eosinofiel ernstig astma ontstaat meestal op latere leeftijd. Een belangrijk kenmerk van dit fenotype is de afwezigheid van zowel eosinofiele ontstekingscellen als kenmerken van allergie. De groep patiënten met niet-eosinofiel ernstig astma is vrij heterogeen. Binnen dit fenotype vallen allerlei subgroepen, waarover verder niet veel bekend is. Waarschijnlijk zijn er subgroepen die samenhangen met overgewicht, infectie, een verhoogd aantal neutrofielen en de menopauze.[12] Bij elkaar maken de subgroepen 30-40% van de populatie mensen met ernstig astma uit. Er is een enorme behoefte aan meer inzicht in dit subtype, zodat beter bepaald kan worden welke behandelmethodes bij de verschillende patiënten die hieronder vallen passen.

> “De verschillende biologicals zijn alleen effectief in specifieke fenotypen van ernstig astma.

Behandeling met biologicals

Voor behandeling van ernstig astma zijn verschillende doelgerichte medicijnen ontwikkeld. Het betreft biologicals: monoklonale antilichamen die door middel van biotechnologische technieken worden geproduceerd. Deze middelen zijn in staat specifieke immuunreacties te moduleren. Momenteel zijn er vier biologicals op de markt voor behandeling van ernstig astma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab en benralizumab. Een vijfde biological, dupilumab, komt in de zomer van 2019 op de markt.

Omalizumab
Omalizumab is het eerste biological dat op de markt kwam voor behandeling van ernstig astma, nu ruim tien jaar geleden. Omalizumab moduleert de IgE-gemedieerde immuunrespons. Binding van IgE aan specifieke receptoren op mestcellen en witte bloedcellen resulteert in de excretie van chemische stoffen door deze cellen en daardoor in een versterking van de (lokale) immuunrespons. Omalizumab binding specifiek aan humaan IgE. Deze interactie verhindert activatie van IgE-receptoren, waardoor een verdere immuunrespons uitblijft. Wegens het werkingsmechanisme is omalizumab alleen geschikt voor behandeling van ernstig allergisch astma met een verhoogd IgE. Behandeling met omalizumab resulteert in een verbetering van de kwaliteit van leven en in afname van exacerbaties met ongeveer 40%. Het middel is effectief in 60-70% van de mensen met allergisch ernstig astma; in de overige patiënten geeft het onvoldoende response.[2]

Mepolizumab, reslizumab, benralizumab
In de afgelopen drie jaar zijn de biologicals mepolizumab, reslizumab en benralizumab op de markt gekomen. Deze middelen blokkeren de interleukine-5 (IL-5) afhankelijke signaaltransductie in eosinofiele cellen, wat de overleving en activiteit van deze cellen verlaagt. Mepolizumab en reslizumab doen dat door aan IL-5 te binden, benralizumab door aan de IL-5-receptor te binden.
De IL-5-blokkers zijn voor de behandeling van ernstig astma met een verhoging in het aantal eosinofielen in het bloed, d.w.z. voor behandeling van late-onset eosinofiel astma en van ernstig allergisch astma met een aangetoonde eosinofilie. Om in aanmerking te komen voor behandeling met mepolizumab of

benralizumab dient het aantal eosinofielen in het bloed > 300/mm^3; voor reslizumab geldt een afkapwaarde van 400/mm^3. Behandeling met IL-5-blokkers geeft een reductie in exacerbaties, een afname in de prednisolon behoefte en een verbetering van de kwaliteit van leven.[2] De middelen zijn naar schatting effectief in 70% van patiënten met ernstig eosinofiel astma.

Dupilumab
Sinds 2017 is het biological dupilumab beschikbaar voor de behandeling van ernstig eczeem. Het middel blijkt echter ook geschikt voor behandeling van ernstig allergisch astma.[15] Goedkeuring voor behandeling van laatstgenoemde ziekte wordt dan ook medio 2019 verwacht. Dupilumab bindt aan de receptor voor interleukine-4 (IL-4) en moduleert daardoor de signaaltransductie van zowel IL-4 als IL-13. Deze cytokinen spelen o.a. een rol bij eosinofiele ontstekingsreacties.
In een paar ziekenhuizen in Nederland wordt dupilumab reeds gebruikt voor de behandeling van ernstig astma. Meer ervaring is echter nodig om te weten welke patiënten baat kunnen hebben bij dit middel. Op basis van het werkingsmechanisme zou het middel echter geschikt zijn voor behandeling van zowel late-onset eosinofiel astma als allergisch astma. In het laatste geval lijkt het zeker interessant voor patiënten die ook (ernstig) eczeem hebben.

Keuze van biological

De biologicals zijn niet effectief in alle drie de fenotypen van ernstig astma. Dat maakt fenotypering van ernstig astma essentieel voor behandeling met een biological. Momenteel is er nog veel discussie over de plaatsbepaling van de verschillende biologicals. Toch kan op basis van de werkingsmechanismen van genoemde biologicals voor de behandeling van de drie fenotypes ernstig astma met biologicals het volgende voorlopig worden aangehouden:

- Allergische astma:
  - zonder verhoging van eosinofielen: omalizumab
  - met verhoogd aantal eosinofielen in het bloed: omalizumab, IL-5-blokker of dupilumab
- Late-onset eosinofiele astma:IL-5-blokker of dupilumab
- Niet-eosinofiele astma: geen biological voorhanden

Voor zowel allergisch astma als late-onset eosinofiel astma zijn meerdere biologicals geschikt. Over welk middel dan het meest geschikt is voor een patiënt valt nog niet veel te zeggen. Met uitzondering van omalizumab zijn de verschillende biologicals vrij snel na elkaar op de markt gekomen en dan ook nog vrij recent. Onderzoeken die de middelen onderling vergelijken zijn niet voorhanden. In de literatuur zijn alleen data te vinden van indirecte vergelijkingen. Wel zijn een aantal vergelijkende onderzoeken gestart. Een voorbeeld is de Predictiemab-studie. In deze studie wordt onderzocht of mensen met allergisch astma en een verhoogd aantal eosinofielen in het bloed beter af zijn met omalizumab of met een IL-5-blokker. Het antwoord zal de komende jaren beschikbaar komen.

Keuze binnen een ziekenhuis
Niet ieder ziekenhuis dat ernstig astma behandelt heeft alle vijf biologicals in huis. Een aantal van hen heeft bijvoorbeeld slechts een of soms twee IL-5 blokkers tot de beschikking. Bijvoorbeeld door een afspraak binnen het ziekenhuis. Het is namelijk verstandiger om bij een klein aantal patiënten met ernstig astma het aantal biologicals te beperken en daar ervaring mee op te bouwen. Reageert een patiënt niet op het in het ziekenhuis gebruikte biological dan kan altijd nog naar een ander centrum worden verwezen.

Dosering

Omalizumab
De dosis en toedieningfrequentie van omalizumab zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van een patiënt en het IgE-gehalte bij start van de behandeling. Behandeling bestaat uit subcutane injecties van 75–600 mg per keer verdeeld over 1 tot 4 injecties, elke 2 of 4 weken. Bij flinke veranderingen in het lichaamsgewicht dient de dosis te worden aangepast.

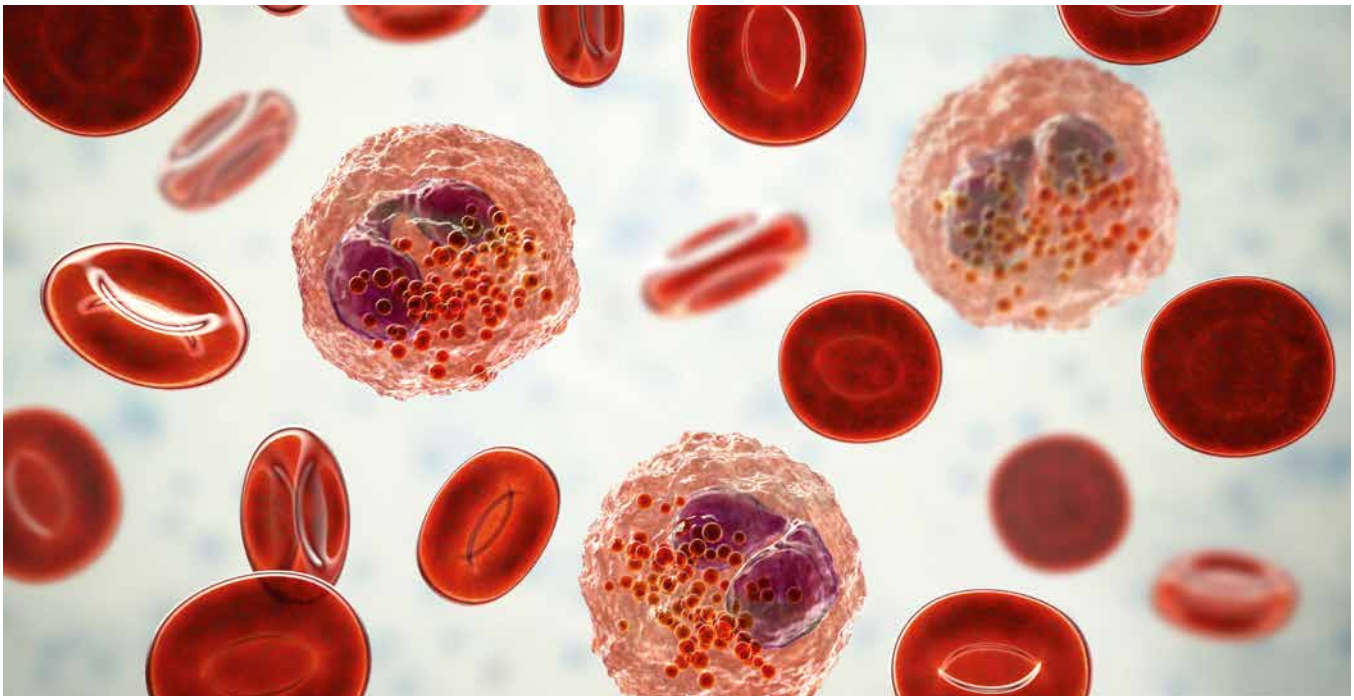
Bij patiënten met een IgE lager dan 76 IE/ml (≥ 12 j.) of een IgE lager dan 200 IE/ml (6–12 j.) is het optreden van een klinisch effect minder waarschijnlijk; behandeling bij deze patiënten alleen beginnen bij een onmiskenbare in vitro reactiviteit (RAST) op een permanent aanwezig allergeen.

Niet toepassen bij patiënten met aanvangswaarden van IgE < 30 IE/ml of > 1500 IE/ml, of met een lichaamsgewicht < 20 kg of > 150 kg.

Mepolizumab
Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar een maal per 4 weken een subcutane injectie met 100mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar een maal per 4 weken een subcutane injectie met 40mg.

Reslizumab
Alleen geïndiceerd voor behandeling van volwassenen. Reslizumab wordt eens in de vier weken intraveneus toegediend middels een infuus gedurende 20-50 minuten. De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht.

> In Nederland komt ernstig astma voor bij 3,6% van de patiënten met astma.



Benralizumab
Alleen geïndiceerd voor volwassenen. Eens in de 8 weken 30 mg subcutaan, met eenmalig een oplaaddosis in week 4.

Als interessante ontwikkeling komt een deel van de biologicals binnenkort beschikbaar voor zelftoediening. Patiënten hoeven dan niet meer voor een behandeling naar het ziekenhuis te komen.

Evaluatie

Zowel omalizumab als de IL-5-blokkers zijn effectief in 60-70% van de patiënten waarvoor het biological bedoeld is.[2] Patiënten die falen op een biological, kunnen baat hebben bij een andere biological. Welke patiënt goed zal reageren op welk middel is van tevoren niet te voorspellen. Bij de meeste biologicals duurt het enige tijd voordat een goed effect is waar te nemen. Daarom is het raadzaam om pas na minimaal vier maanden te bepalen of een behandeling aanslaat of niet. Essentieel hierbij is de verschillende paramaters voor evaluatie exact te meten voor aanvang van de behandeling.

Parameters voor evaluatie
Twee parameters voor evaluatie van een biological bij ernstig astma zijn heel belangrijk: prednisonafhankelijkheid en jaarlijks aantal exacerbaties dat een patiënt doormaakt. Indien een patiënt dagelijks prednisolon nodig heeft om de ziekte nog enigszins onder controle te houden en behandeling met een biological een dosisverlaging daarvan mogelijk maakt, dan is er sprake van een goede response. Ook een reductie in het aantal exacerbaties wijst op een goed effect, al is dit laatste bij een individuele patiënt niet altijd gemakkelijk te beoordelen na vier maanden. Andere methodes om het effect te meten zijn: de ACQ-vragenlijst (Asthma Control Questionnaire), de AQLQ-vragenlijst (Asthma Quality of Life Questionnaire), spirometrie en NO-metingen. Bij een goed effect hoeven niet alle parameters een verbetering te laten zien.

Doorgaan, stoppen of switchen
Blijkt vier maanden na start met een biological dat er een duidelijke verbetering van de ziekte is bij de patiënt, dan kan de behandeling worden voortgezet. Is er geen goed effect, dan kan overwogen worden de evaluatieperiode nog twee tot drie maanden te verlengen of te switchen naar een ander biological. Bij behandeling van allergisch eosinofiel astma met omalizumab, kan dan bijvoorbeeld worden overgeschakeld naar een IL-5-blokker. Bij behandeling van ernstig eosinofiel astma met een IL-5-blokker kan geswitcht worden naar een andere IL-5-blokker of dupilumab.
Indien niet duidelijk is of een patiënt reageert op een biological, dan kan de uitprobeerfase met twee tot vier maanden worden verlengd. Is bij de volgende evaluatie nog geen duidelijk effect te zien, dan dient men alsnog te stoppen met het middel. Eventueel kan dan alsnog worden geswitcht naar een andere biological.

Bijwerkingen van biologicals

Zowel omalizumab als de subcutaan gegeven IL-5-blokkers mepolizumab en benralizumab kunnen een reactie van de injectieplaats geven. Daarnaast komen hoofdpijn, koorts, faryngitis en allerlei overgevoeligheidsreacties vaak voor. Met enige regelmaat worden spierklachten gemeld door patiënten die gestart zijn met een biological en hun prednisolon hebben

kunnen afbouwen. Het is dan vaak niet duidelijk of dit door de behandeling met een biological komt of door het afbouwen van prednisolon, wat ook tot spierklachten kan leiden. Heftige reacties als anafylactische reacties zijn zeldzaam maar kunnen voorkomen bij al deze middelen. In de meeste ziekenhuizen zullen patiënten, zeker bij de eerste toedieningen, wat langer in het ziekenhuis moeten blijven ter observatie.

Staken van de behandeling bij goede response

Aangezien de kosten van biologicals vrij hoog zijn, is het de moeite waard te proberen of de behandeling op den duur gestaakt kan worden. Veel is daar niet over bekend. Alleen voor omalizumab is onderzocht wat de gevolgen zijn van discontinuering van de behandeling.[16] Bij bijna de helft van de volwassen patiënten die staakten met omalizumab bleef de astma gedurende de follow-up onder controle. Stabiel geworden astma leek gerelateerd aan de duur van de behandeling met omalizumab en de mate van controle op het moment van discontinuering van de medicatie. Bij een verhoging in het aantal eosinofiele cellen ten tijde van behandeling met omalizumab leek de kans op een terugval groter. Meer studies zijn nodig om te bepalen welke parameters kunnen voorspellen of astma onder controle zal blijven na staken van behandeling met omalizumab. Dat neemt niet weg dat het nu reeds de moeite van het proberen waard is. Zeker gezien de mogelijke kostenbesparing. Het is te hopen dat ook voor de andere biologicals op termijn inzicht komt in de gewenste duur van een behandeling, al dan niet levenslang.

Conclusie

De laatste jaren wordt bij ernstig astma een onderscheid gemaakt in verschillende fenotypes. Tot op zekere hoogte zijn twee van deze fenotypes te behandelen met specifieke, op het fenotype gerichte medicijnen. Meer onderzoek is nodig voor beter inzicht in de fenotypes en mechanismen van ernstig astma. Daarmee zijn nieuwe specifieke therapieën te ontwikkelen, zodat voor alle (sub)fenotypes geschikte behandelingen beschikbaar komen. Daarnaast is meer kennis nodig om biomarkers voor effectiviteit van een medicijn in een patiënt te kunnen identificeren en om te voorspellen of discontinuering van medicatie een optie is.

Casus

Hieronder volgt nog een casus om de informatie uit het artikel te illustreren aan de hand van de praktijk.

Een man van 53 jaar komt op consult bij de huisarts. Vanaf zijn 48ste heeft hij last van dyspneu bij inspanning. De dyspneu is progressief. In de familie komt geen astma of allergie voor. De huisarts meet de FEV1. Deze is 69%, er is geen reversibiliteit op Ventolin. De huisarts stelt de diagnose COPD.

Patiënt krijgt LABA en SABA zo nodig. Dit heeft echter geen effect. Toevoeging van een LAMA sorteert ook geen effect. De arts schrijft een prednisolonkuur voor en verwijst de patiënt naar de longarts.

Longarts

Bij de longarts vertelt de patiënt dat hij na de prednisolonkuur goed is opgeknapt en ook veel beter kan ruiken. Bij navraag blijkt patiënt tot zijn 36ste te hebben gerookt, slechts een paar sigaretten per dag, totaal 3 pakjaren.

De PC20 laat een matige bronchiale hyperreactiviteit zien. De patiënt is RAST negatief en heeft de volgende bloedwaarde:

Totaal IgE:	85 U/ml
Leukocyten in bloed:	9000 cellen/µl
Eosinofielen in bloed:	450 cellen/µl

De diagnose van de longarts: astma-COPD overlap.
De patiënt krijgt ICS erbij. Ondanks ophogen hiervan tot hoge dosis komt de astma-COPD niet onder controle. De patiënt heeft vaak prednisolon nodig tot uiteindelijk 5 mg dagelijks. Patiënt krijgt echter last van bijwerkingen: hypertensie en verhoogd glucose.

De longarts verwijst naar een centrum voor ernstig astma.

Centrum voor ernstig astma

In het astmacentrum wordt allereerst de diagnose astma bevestigd.

De astmacontrole is slecht (ACQ 2.6). Patiënt heeft voorafgaand aan de onderhoudsdosis prednison 4 prednisonkuren per jaar nodig gehad.

De invloed van bijdragende factoren is als volgt:

Bijdragende factoren			
Inhalatietechniek	goed	Reflux	soms
Therapietrouw	88%	Obstructief slaapapneu syndroom	nee
Zelfmanagement	matig	Obesitas	Verhoogd gewicht
Expositie aan aller-geen	kat	Vocalcorddys-function/ hyperventilatie	nee
Risicomedicatie	geen	Psychologie	somber
KNO	Chronische Rhinosinu-sitis	Fysiotherapie	deconditi-onering

Verder onderzoek laat het volgende zien:
- Eosinofielen in bloed: 200 cellen/µl (N.B. ondanks 5 mg prednisolon)
- RAST negatief
- Longfunctie FEV1 na ventolin 76%
- FeNO-meting: 164 ppb
- Geïnduceerd sputum: 28% eosinofielen en 52% neutrofielen

Op basis van de gegevens kan geconcludeerd worden dat het gaat om late-onset eosinofiel moeilijk behandelbaar astma. Voor de diagnose ernstig astma is het nog te vroeg. Verschillende astma beïnvloedende factoren zijn immers nog niet geoptimali-seerd. Het advies luidt dan ook:
- Nasale ICS om de chronische rhinosinusitis onder controle te krijgen
- Training vanwege deconditionering en overgewicht
- Zuurremming in verband met de reflux
- Behandeling met een luchtverwijderaar (tiotropium)

Deze maatregelen geven een geringe verbetering. Echter, de patiënt krijgt de astma niet onder controle zonder dagelijks prednisongebruik. Op dit moment kan men concluderen dat het om een ernstig astma gaat, namelijk late-onset eosinofiel ernstig astma.

Gekozen wordt voor een IL-5-blokker. Monitoring van de patiënt

	Voor aanvang	Na 8 weken	Na 16 weken
ACQ	2.6	1.7	1.1
AQLQ	4.6	6.0	6.1
Exacerbaties	4/jaar	0	0
Prednison dosis mg	5	2.5	0
FEV1	76	75	81
FeNO	164	82	65
Eosinofielen in bloed	200	<100	<100

laat de volgende resultaten zien:
Conclusie: de patiënt reageert goed op een IL-5-remmer.

Toetsvragen

1. Hoe hoog is het percentage 'ernstig astma' in Nederland?
A. < 5%
B. 6-10%
C. 11-15%
D. > 15%

2. Welke bewering is juist?
1. *Biologicals zijn voor behandeling van bepaalde fenotypen 'moeilijk behandelbaar astma'*
2. *Biologicals zijn voor behandeling van bepaalde fenotypen 'ernstig astma'*

A. Alleen 1 is waar
B. Alleen 2 is waar
C. Beide beweringen zijn waar
D. Beide beweringen zijn niet waar

3. Welke doelgerichte middelen zijn geschikt voor behandeling van niet-allergisch eosinofiel ernstig astma? (meer dan 1 antwoord mogelijk)
A. IgE-blokker
B. IL-5-receptorblokker
C. IL-5-blokker
D. er is geen geschikte medicatie

4. Een patiënt heeft niet-eosinofiel ernstig astma. Welk doelgericht medicijn schrijft u voor? (meer dan 1 antwoord mogelijk)
A. mepolizumab
B. omalizumab
C. benralizumab
D. reslizumab
E. geen medicijn

5. Een patiënt krijgt zijn astma ondanks hoge doseringen ICS en bronchusverwijders niet goed onder controle. Wat doet u?
A. doorverwijzen naar een gespecialiseerd longarts
B. nagaan welk fenotype astma de patiënt heeft en op basis daarvan starten met een geschikte doelgerichte behandeling
C. onderzoeken of er factoren zijn die astma kunnen verergeren
D. voorschrijven van dagelijks prednisolon

6. Welke factoren kunnen (milde) astma verergeren? (meer dan 1 antwoord mogelijk)
A. slechte therapietrouw
B. gebruik van beta-blokkers
C. gebruik van NSAID's
D. blootstelling aan prikkelende stoffen

7. De longarts start behandeling met mepolizumab bij een patiënt met niet allergisch eosinofiel prednison-afhankelijk astma. Na 4 weken blijkt dat de dosis prednison niet omlaag kan. Ook meldt patiënt nog geen verbetering van klachten. Wat doet u?
A. U staakt de behandeling
B. U gaat door met de behandeling en evalueert 4 maanden na aanvang mepolizumab opnieuw
C. U switcht naar omalizumab (IgE-blokker)
D. U switcht naar een andere IL-5-blokker

8. De patiënt uit vraag 7 laat bij evaluatie na 4 maanden nog steeds geen verbetering van klachten zien. Ook kan de prednisolon dosis nog niet omlaag. Wat doet u nu? (meer dan 1 antwoord mogelijk)
A. U staakt de behandeling
B. U gaat door met de behandeling en evalueert na een half jaar opnieuw
C. U switcht naar omalizumab (IgE-blokker)
D. U switcht naar een andere IL-5-blokker of dupilumab

9. Een patiënte heeft allergisch ernstig astma. Zij krijgt al ruim zeven jaar omalizumab en heeft de astma zeer goed onder controle. Kunt u stoppen met omalizumab?
A. Nee, want dan wordt de astma weer onrustig.
B. Ja, het valt te proberen.
C. Alleen als zij de afgelopen 3 jaar geen enkele exacerbatie heeft gehad.
D. Alleen als het aantal eosinofielen in het bloed heel laag is.

10. Welke beweringen zijn waar?
1. *Patiënt neemt medicatie altijd in volgens voorschrift arts.*
2. *De diagnose astma is eigenlijk altijd wel juist.*

A. Alleen 1 is waar
B. Alleen 2 is waar
C. Beide beweringen zijn waar
D. Beide beweringen zijn niet waar

Dit artikel is binnenkort ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: www.idoctoracademy.eu

Referenties

1. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:896-902.
2. Bel EH, Ten Brinke A. A New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD, Targeting the Trait! Chest 2017;152:1276-82.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
4. Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al.; Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI)Thorax 2011;66:910-7.
5. van der Meer AN, Pasma H, Kempenaar-Okkema W, et al. A 1-day visit in a severe asthma centre: effect on asthma control, quality of life and healthcare use. Eur Respir J. 2016;48:726-33.
6. Heins M, Heijmans M en Schermer T. Therapietrouw bij astma. NIVEL, 2018
7. Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:1288-93.
8. Ivanova JI, Birnbaum HG, Hsieh M, et al. Adherence to inhaled corticosteroid use and local adverse events in persistent asthma. Am J Manag Care. 2008;14:801-9.
9. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. European Respiratory Journal 2005;26:812-8.
10. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. NVALT 2013.
11. De Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. ERJ Open Res. 2015 Sep 23;1(1).
12. Ten Brinke A, Bel EH. Fenotypes van ernstig astma bij volwassenen. Nederlands Tijdschrift voor Allergie & Astma 2011;11:115-22.
13. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:218-24.
14. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2004;113:101-8.
15. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013;368:2455-66.
16. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. Respir Med. 2014;108:571-6.

Meer lezen?

1. Humbert M, Busse W, Hanania NA. Controversies and opportunities in severe asthma. Curr Opin Pulm Med. 2018;24:83-93.

2. Siddiqui S, Denlinger LC, Fowler SJ, et al. Unmet Needs in Severe Asthma Subtyping and Precision Medicine Trials: Bridging Clinical and Patient Perspectives. Am J Respir Crit Care Med. 2019. doi: 10.1164/rccm.201809-1817PP. [Epub ahead of print]

ACHTERGROND

Bronchiëctasieën zijn geen bijzaak meer

Eva Kneepkes

✛ Met medewerking van: **Dr. Wim Boersma,** longarts Medisch Centrum Alkmaar en lid Steering Committee van EMBARC

✛Met medewerking van: **Dr. Lotte Terpstra** longarts in opleiding, Medisch Centrum Alkmaar

Samenvatting

Bronchiëctasieën zijn weliswaar redelijk zeldzaam, maar daarmee niet onbelangrijk. De incidentie stijgt, de ziektelast is hoog en bronchiëctasieën kunnen het beloop van een onderliggende aandoening zoals astma en COPD compliceren. De recente richtlijn heeft kennislacunes en dilemma's aan het licht gebracht, maar adviseert ook: spoor de onderliggende aandoening op met een diagnostisch stappenplan, want die aandoening biedt een nieuwe insteek voor behandeling. Daarnaast is er in de richtlijn aandacht voor macroliden, die kunnen het aantal exacerbaties verlagen, al blijft antibioticaresistentie een punt van zorg. Inhalatie-antibiotica is een interessante optie, maar hiervoor is meer onderzoek nodig naar de effectiviteit van zowel inhalatievloeistof als droogpoederinhalatie. Tot slot kan bij onvoldoende respons doorverwijzing naar een expertisecentrum nodig zijn.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Dat bronchiëctasieën vaker voorkomen dan voorheen werd aangenomen en het beloop van de onderliggende aandoening kunnen compliceren;
- Dat het systematisch aflopen van een diagnostisch stappenplan de kans verhoogt om de onderliggende aandoening op te sporen;
- Dat macroliden het aantal exacerbaties kunnen verminderen, vooral bij ernstige bronchiëctasieën, maar dat het risico op antibioticaresistentie een punt van zorg blijft;
- Wanneer u een patiënt met bronchiëctasieën moet doorverwijzen naar een expertisecentrum.

Bronchiëctasieën vormen een zeldzame longafwijking — geschatte prevalentie voor alle leeftijden is 25/100.000 mensen [1,2] — die gekenmerkt wordt door een vicieuze cirkel van infecties, aanhoudende ontstekingsreacties en onherstelbaar beschadigde, verwijde bronchiën waarin sputum ophoopt dat een broeinest voor bacteriën vormt. De longarts stelt de diagnose bronchiëctasieën op basis van karakteristieke afwijkingen op de computertomografie met hoge resolutie.

Deze longafwijking staat niet op zichzelf maar is het gevolg van een onderliggende aandoening; de oorzaak verschilt tussen patiënten met bronchiëctasieën. Desondanks zijn de patiënten grofweg in twee groepen te verdelen: bronchiëctasieën door cystic fibrosis (CF) of non-CF-bronchiëctasieën (door bijvoorbeeld astma, COPD, een afweerstoornis of recidiverende infecties op de kinderleeftijd).

Vanwege het sporadische voorkomen van bronchiëctasieën en de heterogene oorzaken is het aantal beschikbare en kwalitatief goede wetenschappelijke studies beperkt. Desalniettemin is in 2017 een nieuwe richtlijn uitgekomen.[3] Hierin is een prominentere rol weggelegd voor het aantonen van de onderliggende aandoening via een diagnostisch stappenplan. Dit artikel bespreekt enkele kwesties uit deze richtlijn. De focus ligt op non-CF-bronchiëctasieën.

Hoge ziektelast en stijgende incidentie

De incidentie van patiënten met non-CF-bronchiëctasieën neemt toe. Uit een recente studie, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, blijkt dat de incidentie in alle leeftijdsgroepen in de periode van 2004 tot 2013 bij vrouwen is gestegen van 21,2 tot 35,2 per 100.000 mensjaren en bij mannen van 18,2 tot 26.9 per 100.000 mensjaren.[4] Mogelijk komt deze toename doordat artsen tegenwoordig sneller een CT-scan maken waardoor de diagnose vaker aan het licht komt.

Patiënten met bronchiëctasieën ondervinden veel lichamelijke klachten en beperkingen in het dagelijks leven. Een chronische luchtweginfectie geeft allerlei klachten, zoals malaise, dyspneu, vermoeidheid en een slechte nachtrust. Bovendien kunnen exacerbaties tot ziekenhuisopnames leiden. Ook kan de aanwezigheid van bronchiëctasieën het beloop van de onderliggende aandoening compliceren. Dat geldt bijvoorbeeld voor COPD.[5] *Pseudomonas aeruginosa* (kolonisatie of infectie) is bij patiënten met bronchiëctasieën geassocieerd met een significant hogere mortaliteit, meer exacerbaties en meer ziekenhuisopnames.[6]

Onderliggende aandoening opsporen

Vanwege recidiverende luchtweginfecties of chronische hoestklachten komen patiënten uiteindelijk bij een longarts terecht. De longarts stelt de diagnose bronchiëctasieën op basis van de karakteristieke longafwijkingen op de hogeresolutie-CT-scan (HRCT). De nieuwe richtlijn heeft een definitie van bronchiëctasieën opgesteld (zie kader).

Helaas wordt de onderliggende aandoening bij bijna de helft van de patiënten met bronchiëctasieën niet gevonden. Dan is er sprake van idiopathische bronchiëctasieën. Ongepubliceerd

onderzoek laat echter zien dat een systematisch uitgevoerd diagnostisch proces leidt tot frequentere identificatie van een onderliggende aandoening.[7] Deze bevinding sluit aan bij het advies van de richtlijn. Die adviseert om de oorzaak van de bronchiëctasieën (aangetoond met een HRCT) op te sporen via een stappenplan. Dat plan bestaat uit een goede anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek. Het aanvullend onderzoek bestaat minimaal uit bloedonderzoek (inclusief immunologische screening op antistofdeficiënties), een X-thorax en sputumkweken (bacteriën, schimmels en niet-tuberculeuze Mycobacteria). Afhankelijk van de bevindingen kan de longarts besluiten om gericht aanvullend onderzoek in te zetten, zoals een internist-immunoloog in consult vragen bij antistofdeficiënties of een MDL-arts bij refluxklachten.[3]

Omdat de klachten van bronchiëctasieën kunnen lijken op klachten van de onderliggende luchtwegaandoening denkt men vaak eerder aan deze meer voorkomende aandoening (zoals astma of COPD). Daarom is het in praktijk belangrijk om bij onverklaarbare discrepanties beducht te zijn op bronchiëctasieën, zoals bij een COPD-patiënt met anamnestisch veel klachten (zoals chronisch hoesten, veel sputum, recidiverende luchtweginfecties) zonder bijpassende spirometrische afwijkingen.[8] Ook kan het zo zijn dat de klachten niet echt passen bij COPD of dat de patiënt relatief jong is voor COPD.[2]

Ernst objectiveren en tijdig doorverwijzen

De richtlijn adviseert ook om de ernst van de afwijking vast te leggen. Hiervoor zijn meerdere instrumenten beschikbaar. De meest gebruikte score is de Bronchiectasis Severity Index (BSI). Dit is een uitgebreide score[9], maar ook de eenvoudigere FACED-score of de recent gepubliceerde E-FACED-score wordt frequent gebruikt.[10,11] Tot slot is ook de visuele analoge score (LRTI-VAS) een simpele en bruikbare vragenlijst bij non-CF-bronchiëctasieën.[12]
Deze instrumenten bestaan uit een set van variabelen. Zo bestaat de FACED-score bijvoorbeeld uit de longfunctie, leeftijd, *Pseudomonas*-kolonisatie, uitgebreidheid van de radiologische afwijkingen en de MRC-dyspnoe score. De BSI neemt daarbij nog enkele factoren mee: BMI, aantal opnames en exacerbaties, het voorkomen van andere pathogenen dan *Pseudomonas aeruginosa* en de ernst van de radiologische afwijkingen.[3]

Het objectiveren en vastleggen van de ernst zijn belangrijke methoden om de behandeling te monitoren en patiënten te identificeren die de arts beter naar een expertisecentrum kan doorverwijzen. Indicaties hiervoor zijn onder andere onvoldoende respons op behandeling na een jaar reguliere behandeling, dat uit zich in een aanhoudende exacerbatiefrequentie van meer dan twee keer per jaar en/of aanhoudende invaliderende sputumproductie of hoest.[3]

Behandeling bestaat uit een pragmatische aanpak

Bronchiëctasieën zijn niet te genezen. De behandeling is doorgaan pragmatisch en richt zich op de onderliggende oorzaak, aanwezige ziekteverwekkers (leefregels, antibiotica) en natuurlijk de symptomen (hoesttechnieken, sputumdrainage, mucolytica, bronchodilatatie en eventueel corticosteroïden bij aanwijzingen voor bronchusobstructie). Een van de dilemma's rondom de behandeling van bronchiëctasieën is het langdurig gebruik van antibiotica.

Macroliden

Patiënten met ernstige, frequente exacerbaties (≥ 2/jaar) van de bronchiëctasieën kunnen baat hebben bij een onderhoudsbehandeling met antibiotica.[3] Vooral macroliden (zoals azitromycine en erytromycine) springen eruit. De exacte werking van macroliden is vooralsnog onduidelijk, maar het immunomodulerende effect lijkt voorop te staan in plaats van de antimicrobiële werking.
De richtlijn concludeert dat het risico op een exacerbatie 31 procent lager is bij gebruik van een anti-microbieel middel vergeleken met placebo of geen behandeling.[3] Vijf van de zes studies onderzochten een onderhoudsbehandeling met macroliden en de andere studie onderzocht het effect van amoxicilline.[13-18] Het effect van de antibioticabehandeling op de kwaliteit van leven was niet eenduidig. Bovendien blijft antibioticaresistentie een belangrijk punt van zorg.

Vernevelingstherapie of droog-poederinhalatoren?

Bij inhalatie is de antibioticumconcentratie in de luchtwegen hoger. Hierdoor is het antibacteriële effect in de luchtwegen groter, met minder risico op systemische toxiciteit of gastro-

De definitie van bronchiëctasieën volgens de richtlijn [3]:

- Niet door CF veroorzaakte anatomisch afwijkende luchtwegen, bij hoge-resolutie-CT-onderzoek (HRCT) gekenmerkt door van centraal naar perifeer toe niet afnemende of juist toenemende luchtwegdiameter;
- Luchtwegdiameter groter dan de diameter van de begeleidende tak van het arteria pulmonalis-systeem;
- Dicht bij de pleura gelegen op HRCT nog zichtbare luchtwegen;
- Tree-in-bud-configuraties suggestief voor bronchi ëctasieën van de kleinere luwchtwegen;
- Vaak zijn de pathologisch gedilateerde luchtwegen gevuld met slijm, de wanden van deze pathologisch verwijde luchtwegen zijn verdikt;
- Soms is sprake van crowding, d.w.z. luchtwegen zijn deels geblokkeerd door retentie van slijm waardoor volumeverlies van het betreffende longdeel of zelfs atelectase ontstaat.

intestinale bijwerkingen. Er zijn verschillende technieken voor inhalatie-antibiotica beschikbaar, zoals vernevelingstherapie en droogpoederinhalatoren. Vernevelingstherapie is belastend en tijdrovend en daarom zijn droogpoederinhalatoren ontwikkeld. Vergelijkende studies bij CF-patiënten zijn niet eenduidig. Het blijft dus de vraag welke methode — droogpoederinhalatoren of verneveling — het effect van antibiotica het beste kan ondersteunen en daarbij het meeste comfort biedt. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de poederinhalatoren de vernevelingstherapie uiteindelijk kunnen vervangen.

Er zijn drie gerandomiseerde studies met droogpoederinhalatoren met ciprofloxacine in non-CF-patiënten met bronchiëctasieën verricht, waarvan twee in 2018 gepubliceerd zijn (RESPIRE 1 en 2). [19,20,21] Al die studies lieten een afname zien van de bacteriegroeidichtheid van het sputum, maar geen significante afname van exacerbatiefrequentie ten opzichte van de placebogroep. Bronchospasme werd als bijwerking weinig gerapporteerd.

Daarnaast is er meer onderzoek gedaan naar het gebruik van vernevelingen in non-CF-bronchiëctasieën, waarbij met name een afname van pseudomonas concentratie in sputum werd gezien. Verder onderzoek met verschillende typen van inhalatie-antibiotica is nodig om de effecten van die behandelingen te meten, qua incidentie van exacerbaties, longfunctie en de kwaliteit van leven. Uiteraard vereist het gebruik van droogpoederinhalatoren training en instructie om de inhalatietechniek te optimaliseren.

De meeste studies naar inhalatie-antibiotica — vaak opgezet en gesponsord door de farmaceutische industrie — waren gericht op patiënten met een sputumkweek die positief was voor *Pseudomonas aeruginosa*. Dit is opvallend, want *Pseudomonas aeruginosa* is slechts bij 10-20 procent aantoonbaar tijdens een infectie bij volwassen patiënten met bronchiëctasieën.[3]

Conclusie

Bronchiëctasieën kunnen tot en hoge ziektelast leiden: afname van de kwaliteit van leven, hogere consumptie van zorg en een kortere levensverwachting. De incidentie neemt toe en dat geldt ook voor de aandacht voor bronchiëctasieën. In de nieuwe richtlijn staat een aantal kennislacunes, dilemma's en adviezen. Hopelijk kan de wetenschap in de toekomst enkele van die kwesties ophelderen. Gelukkig is al een aantal stappen gezet. Zo zijn meetinstrumenten beschikbaar om de ernst van de bronchiëctasieën te beoordelen. Bovendien is er meer aandacht voor het opsporen van de onderliggende aandoening. Verschillende studies tonen veelbelovende resultaten voor macrolidetherapie, en mogelijk ook inhalatie-antibiotica, als onderhoudsbehandeling. Desondanks is meer onderzoek nodig naar de voordelen en gevolgen van deze behandelingen bij patiënten met non-CF-bronchiëctasieën. Bovendien blijft antibioticaresistentie een punt van zorg.

> Een systematisch uitgevoerd diagnostisch proces leidt tot frequentere identificatie van een onderliggende aandoening.

European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC)

In 2012 is het EMBARC-netwerk opgericht om de samenwerking tussen onderzoeksgroepen uit verschillende landen te ondersteunen. Onderdeel van EMBARC is een database. Hierin worden ziektegegevens van patiënten met non-CF-bronchiëctasieën anoniem verzameld. De verwachting is dat hiermee meer kwalitatief goede studies met ziektegegevens van een groter aantal patiënten beschikbaar komen die meer duidelijkheid kunnen geven over bijvoorbeeld etiologie of prognose.

De EMBARC-database streefde naar 1000 inclusies in 5 jaar. Inmiddels is dit aantal al ruimschoots gehaald. Deelnemende ziekenhuizen en onderzoekers noteren de baselinegegevens van de patiënt en daarna jaarlijkse follow-updata. Inmiddels zijn ook de eerste studies gepubliceerd waarin gebruikgemaakt is van EMBARC-data. Deze staan op de website van EMBARC (https://www.bronchiectasis.eu). Daar is bovendien ook meer informatie te vinden over bronchiëctasieën, diagnostiek, behandeling en relevante definities.

Verkorte productinformatie Cinqaero®

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Handelsnaam**: CINQAERO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**: Elke ml concentraat bevat 10 mg reslizumab. Elke injectieflacon van 2,5 ml bevat 25 mg reslizumab. Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg reslizumab. Zie SPC voor de volledige lijst van hulpstoffen. **Farmaceutische vorm**: Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel). **Indicatie**: Als aanvullende therapie voor gebruik bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die niet afdoende onder controle was ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling. **Contra-indicaties**: Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Belangrijkste waarschuwingen/voorzorgen**: Reslizumab mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute exacerbaties van astma. Symptomen of exacerbaties in verband met astma kunnen tijdens de behandeling optreden. Patiënten dienen de instructie te krijgen dat zij medische hulp moeten inroepen als hun astma na het instellen van de behandeling niet onder controle komt of verergert. Er zijn acute systemische reacties, inclusief anafylactische reacties, gemeld in verband met reslizumab. Patiënten dienen te worden bewaakt tijdens en gedurende een gepaste tijd na de toediening van reslizumab. Als een anafylactische reactie optreedt, dient de toediening van reslizumab onmiddellijk te worden gestopt en dient adequate medische behandeling te worden gegeven; reslizumab moet blijvend worden gestopt. Patiënten met bestaande infecties met helminths dienen daarvoor te worden behandeld. Als patiënten worden geïnfecteerd terwijl zij worden behandeld met reslizumab en niet reageren op een antihelminthbehandeling, dient te worden overwogen om de behandeling met reslizumab tijdelijk te staken. **Belangrijkste bijwerkingen:** De vaakst gemelde bijwerking tijdens de behandeling was een verhoogd bloedcreatinefosfokinase, wat voorkwam bij ongeveer 2% van de patiënten. Een anafylactische reactie trad op bij minder dan 1% van de patiënten. **Afleverstatus**: UR. **Registratiehouder**: Teva Pharmaceuticals Limited, Ridings Point, Whistler Drive, Castleford, West Yorkshire, WF10 5HX, Verenigd Koninkrijk. **Datum laatste herziening SPC**: 22-05-2017. Raadpleeg voor de volledige productinformatie de geregistreerde samenvatting van productkenmerken (SPC) EU/1/16/1125/001-002, te vinden op www.cbg-meb.nl of neem contact op met Teva Nederland (Tel. 0800-0228400). NL/RESP/16/0061a(1)

Verkorte Productinformatie Nucala

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Samenstelling: Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab (een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam). Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 100 mg mepolizumab. **Indicatie:** Als aanvullende behandeling voor ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar. **Dosering:** *Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar en ouder*: de aanbevolen dosering mepolizumab is 100 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken. *Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud:* de aanbevolen dosering mepolizumab is 40 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken. Nucala is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient ten minste jaarlijks overwogen te worden op basis van een door een arts te maken beoordeling van de ziekte ernst van de patiënt en de mate van beheersing van exacerbaties. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. **Waarschuwingen/voorzorgen:** Dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van acute astma exacerbaties. Aan astma gerelateerde bijwerkingen of exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling. Patiënten moeten medisch advies inwinnen als hun astma ongecontroleerd blijft of erger wordt na de start van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Acute en vertraagde systemische reacties, waaronder overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylaxie, urticaria, angio-oedeem, uitslag, bronchospasme, hypotensie), zijn opgetreden na toediening van Nucala. Deze reacties treden meestal op in de uren volgend op de toediening, maar in een aantal gevallen treden ze op met een vertraging (d.w.z. meestal binnen enkele dagen). Deze reacties kunnen voor de eerste keer optreden na een langdurige behandeling. Patiënten met reeds aanwezige worminfecties moeten worden behandeld voordat met de therapie gestart wordt. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Nucala en niet reageren op een behandeling tegen wormen, dient het tijdelijk stopzetten van de therapie overwogen te worden. **Interacties:** Cytochroom-P450 enzymen, effluxpompen en eiwitbindingsmechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van mepolizumab. Er is aangetoond dat verhoogde spiegels pro-inflammatoire cytokinen (bijv. IL-6), via interactie met hun bijbehorende receptoren op hepatocyten, de vorming van CYP450-enzymen en geneesmiddeltransporteiwitten onderdrukken. De verhoging van systemische pro-inflammatoire markers bij ernstig refractair eosinofiel astma is echter minimaal en er is geen bewijs van expressie van IL-5-receptor-alfa op hepatocyten. Daarom wordt verondersteld dat de kans op geneesmiddeleninteracties met mepolizumab gering is. **Zwangerschap:** Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Nucala te vermijden tijdens de zwangerschap. Toediening aan zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* hoofdpijn; *Vaak:* onderste luchtweginfectie, urineweginfectie, faryngitis, overgevoeligheidsreacties (systemisch allergisch), neusverstopping, pijn in bovenbuik, eczeem, rugpijn, reacties in verband met de toediening (systemisch niet-allergisch), lokale reacties op de injectieplaats, pyrexie; *Zelden:* anafylaxie. **Verpakking:** 1 injectieflacon. **Aflevering:** U.R.

Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (27 augustus 2018) op *www.zorgverlener.gsk.nl*.

GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.
Nucala is eigendom van de GSK-groep van bedrijven.
©2018 de GSK-groep van bedrijven.
Verkorte Productinformatie (aug 2018) Prod Aug 2018 NL/NLA/0105/16(3)

Referenties: 1Nucala SmPC 2. Ortega HG et N Engl J Med 2014; 371:1198-1207 3. Khatri S, et al. J. of Allergy Clin. Immun. (2018), doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.033. 4. Bel EH et al. N Engl J Med 2014; 371:1189-1197. 5. Chupp GL et al. Lancet Respir Med 2017; 5:390-400.

**Primary endpoint: 24-week study; -15.6 respectively -7.7 units; p<0.001

SAMEN MAKEN WE LONGZORG BETER

NUCALA
mepolizumab
GERICHTE ANTI-IL-5-BEHANDELING

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE TRIMBOW 87/5/9 MICROGRAM/DOSIS, AËROSOL, OPLOSSING

Samenstelling en farmaceutische vorm: beclometasondipropionaat 87 mcg, formoterolfumaraatdihydraat 5 mcg en glycopyrronium 9 mcg per dosis als aerosol, oplossing. **Indicaties**: Onderhoudsbehandeling bij volwa1ssen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta2agonist of een combinatie van een langwerkende bèta2agonist en een langwerkende muscarineantagonist. **Dosering en wijze van toediening**: 2 maal daags 2 inhalaties. Trimbow mag gebruikt worden met een AeroChamber Plus. **Contra-indicatie:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame of hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen:** Niet voor acuut gebruik. Acute overgevoeligheidsreacties en paradoxale bronchospasmen kunnen optreden. Behandeling niet abrubt staken. Wees voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen, m.n. derdegraads AV-blok en tachyaritmieën, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (m.n. acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (m.n. arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma. Wees ook voorzichtig bij de behandeling van patiënten die (vermoedelijk) verlenging van het QTinterval hebben, hetzij congenitaal hetzij door geneesmiddelen. Bij anesthesie met gehalogeneerde anesthetica Trimbow niet toedienen gedurende minstens 12 uur voor begin hiervan i.v.m. risico op cardiale aritmieën. Toename van pneumonieën, ook die met ziekenhuisopname, is waargenomen bij COPD-patiënten die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Dien voorzichtig toe aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel en virusinfecties van de luchtwegen. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan optreden met een bèta2agonist; dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is m.n. geboden bij ernstige COPD, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere middelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica en bij gebruik van meerdere bronchodilatoren. De inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosegehaltes veroorzaken. Contoleer het bloedglucose bij diabetes. Glycopyrronium moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Informeer patiënten dat bij symptomen van acute nauwekamerhoekglaucoom ze Trimbow moeten staken en onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts. Langdurige, gelijktijdige toediening met andere anticholinergica wordt niet aanbevolen. Bij ernstige nierinsufficiëntie of leverfunctiestoornis alleen gebruiken als voordeel opweegt tegen nadeel. Na gebruik mond goed spoelen. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. **Interacties**: Farmacokinetische interacties: vanwege mogelijk systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3Aremmers (bijv. ritonavir, cobicistat) en beclometason wordt voorzichtig gebruik en passende controle hierbij geadviseerd. Farmacodynamische interacties: nietcardioselectieve bètablokkers (waaronder oogdruppels) moeten worden vermeden bij gelijktijdig gebruik van formoterol per inhalatie: het effect van formoterol zal afnemen of verdwijnen. Gelijktijdig gebruik van andere bètaadrenergica kan potentieel aanvullende effecten hebben; derhalve is voorzichtigheid hierbij geboden. Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan leiden tot een verlengd QTinterval en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Ldopa, Lthyroxine, oxytocine en alcohol kunnen leiden tot verminderde tolerantie van het hart voor bèta2mimetica. Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder middelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, kan een versterkende werking hebben op hypertensieve reacties. Risico op aritmieën is verhoogd bij gelijktijdige anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen. Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan het hypokaliëmische effect van bèta2agonisten versterken. Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën verhogen bij patiënten die digitalisglycosiden krijgen. Langdurige gelijktijdige toediening met andere anticholinergica, is niet onderzocht en wordt dus niet aanbevolen. **Bijwerkingen**: Vaak (1/10-1/100): pneumonie, faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, dysfonie; soms (1/100-1/1.000): griep, orale schimmelinfectie, orofaryngeale, slokdarm- en vulvovaginale candidiasis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis, allergische dermatitis, hypokaliëmie, hyperglykemie, rusteloosheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, hypo-esthesie, salpingitis, atriumfibrillatie, elektrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyaritmie, hartkloppingen, hyperemie, overmatig blozen, hoesten, productieve hoest, keelirritatie, bloedneus, diarree, droge mond, dysfagie, nausea, dyspepsie, branderig gevoel van de lippen, cariës, huiduitslag, urticaria, pruritus, hyperhidrose, spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselborstpijn, vermoeidheid, asthenie, verhoging van Creactief proteïne, bloedplaatjestelling, vrije vetzuren, bloedinsuline en bloedketonlichaam, verlaging van bloedcortisol. **Bewaren**: In koelkast bewaren (2-8°C). Na aflevering nog maximaal 4 maanden houdbaar bij maximaal 25°C. **Afleverstatus**: UR. **Registratienr:** EU/1/17/1208/002. **Vergoeding en prijzen:** Trimbow wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen: zie Z-index. **Registratiehouder**: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma, Italië. **Datum**: 23 januari 2019. **Versie**: PM-2019-7311. Chiesi Pharmaceuticals B.V. , Evert van de Beekstraat 1 – 120, 1118 CL Schiphol, tel. 088-5016410, email **info.nl@chiesi.com**, **www.chiesi.nl**
Referentie: 1. SmPC Trimbow®.

PM-2019-7318

Referenties

1. Chapter 4 Bronchiectasis uit: Breathing in America: Diseases, Progress, and Hope. American Thoracic Society. http://www.thoracic.org/patients/patient-resources/breathing-in-america/resources/chapter-4-bronchiectasis.pdf. 17.
2. Altenburg J, Wortel K, van der Werf TS, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. Neth J Med. 2015 May;73(4):147-54.
3. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met bronchiëctasieën. 2017. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bronchiectasieen/startpagina_bronchiectasieen.html
4. Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. Eur Respir J. 2016 Jan;47(1):186-93.
5. Martinez-Garcia MA, Miravitlles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 11;12:1401-1411.Review.
6. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, et al. A comprehensive analysis of the impact of Pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis. Ann Am Thorac Soc. 2015 Nov;12(11):1602-1611.
7. Terpstra LC, Biesenbeek S, Altenburg J, et a. Aetiology and disease severity are among the determinants of quality of life in bronchiectasis. Ingediend bij Clinical Respiratory Journal.
8. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.
9. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, et al. Assessment of the Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Severity: The FACED Score vs the Bronchiectasis Severity Index . The Open Respiratory Medicine Journal. 2015;9:46-51.
10. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Mar 1;189(5):576-85.
11. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 275-284. Published online 2017 Jan 18.
12. Altenburg J, Wortel K, de Graaff CS, et al. Validation of a visual analogue score (LRTI-VAS) in non-CF bronchiectasis. Clin Respir J. 2014 Aug 8.
13. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. Treat Respir Med. 2005;4(2):117-22. PubMed PMID: 15813663.
14. Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380(9842):660-7.
15. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. JAMA. 2013a;309(12):1260-7.
16. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013 Mar 27;309(12):1251-9.
17. Liu J, Zhong X, He Z, et al. Effect of low-dose, long-term roxithromycin on airway inflammation and remodeling of stable noncystic fibrosis bronchiectasis. Mediators Inflamm. 2014;2014:708608.
18. Currie DC, Garbett ND, Chan KL, et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxycillin in purulent bronchiectasis. Q J Med. 1990;76(280):799-816.
19. Wilson R, Welte T, Polverino E, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. Eur Respir J. 2013 May;41(5):1107-15.
20. Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018 Jan 25;51(1). pii: 1702052.
21. Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018 Jan 25;51(1). pii: 1702053.

ACHTERGROND

Hooggebergte-behandeling bij ernstig astma

Els van den Brink

✛ Met medewerking van: **Dr. Lous Rijssenbeek**, longarts Nederlands Astmacentrum Davos

Samenvatting

De hooggebergtebehandeling voor patiënten met ernstig astma ligt de laatste jaren onder vuur. Toch zijn er steeds meer onderzoeksresultaten die de meerwaarde van deze behandeling aantonen. De behandeling is zinvol voor zowel allergische als niet-allergische patiënten en geeft niet alleen betere resultaten tijdens de behandeling zelf, maar ook in de periode daarna.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u wat hooggebergte-behandeling inhoudt;
- Kent u de onderzoeksresultaten die aantonen dat een hooggebergte-behandeling effectief is en ook effect heeft op lange termijn;
- Weet u dat het langetermijneffect van een hooggebergtebehandeling versterkt kan worden met behulp van eHealth;
- Weet u dat er aanwijzingen zijn dat een hooggebergtebehandeling een beter resultaat geeft dan een behandeling op zeeniveau.

De hooggebergtebehandeling voor patiënten met ernstig astma staat de laatste jaren ter discussie. Dankzij de komst van nieuwe biologicals zijn er meer therapeutische mogelijkheden en is er weer meer aandacht voor patiënten met ernstig astma. In Nederland gaat het om zo'n 13.000 patiënten voor wie het moeilijk is om de ziekte onder controle te krijgen en bij wie regelmatig exacerbaties optreden. Doordat deze nieuwe biologicals een relatief eenvoudige oplossing lijken te vormen voor specifieke fenotypen van ernstig astma, rijst de vraag in hoeverre een relatief dure hooggebergtebehandeling nog meerwaarde heeft.

Terwijl de ontwikkeling van de biologicals ertoe heeft geleid dat er meer aandacht is voor fenotypering en behandeling van ernstig astma, is er mogelijk hierdoor minder aandacht voor de omgevings - en andere factoren die astmacontrole en de hyperreactiviteit van luchtwegen beïnvloeden. In de praktijk blijken met name problemen te ontstaan wanneer patiënten tegelijkertijd met verschillende soorten prikkels in aanraking komen.[1] Voor patiënten is het vaak moeilijk te achterhalen welke factoren nu precies een rol spelen en hoe ze daar het beste mee om kunnen gaan. Om die reden kan het zinvol zijn om verder onderzoek te doen naar achterliggende en in standhoudende factoren en de patiënt een behandeling aan te bieden in een prikkelarme omgeving. Het vermijden van prikkels kan helpen om de hyperreactiviteit [2,3], inflammatie en de achteruitgang van astma te verminderen en astmacontrole te herstellen. Zo krijgt de patiënt de gelegenheid om samen met behandelaars een plan te bedenken voor een beter astmazelfmanagement met aandacht voor prikkelbeheersing, en te werken aan een betere conditie.

Hooggebergtebehandeling in het Nederlands Astmacentrum in Davos (NAD, Zwitserland) bestaat uit de combinatie van een multidisciplinaire expertbehandeling en een prikkelarme omgeving. Patiënten met ernstig astma kunnen ook kiezen voor een vergelijkbare longrevalidatie in een van de behandelcentra in Nederland. Het NAD biedt daarentegen assessment, behandeling en longrevalidatie in een unieke prikkelarme omgeving, waarin astma onder controle kan komen. Door de ligging op 1560 meter hoogte is er in Davos een lagere luchtvochtigheid met sterk verminderde concentraties huisstofmijt [4], schimmelsporen en pollen en beduidend minder luchtverontreiniging.[5]

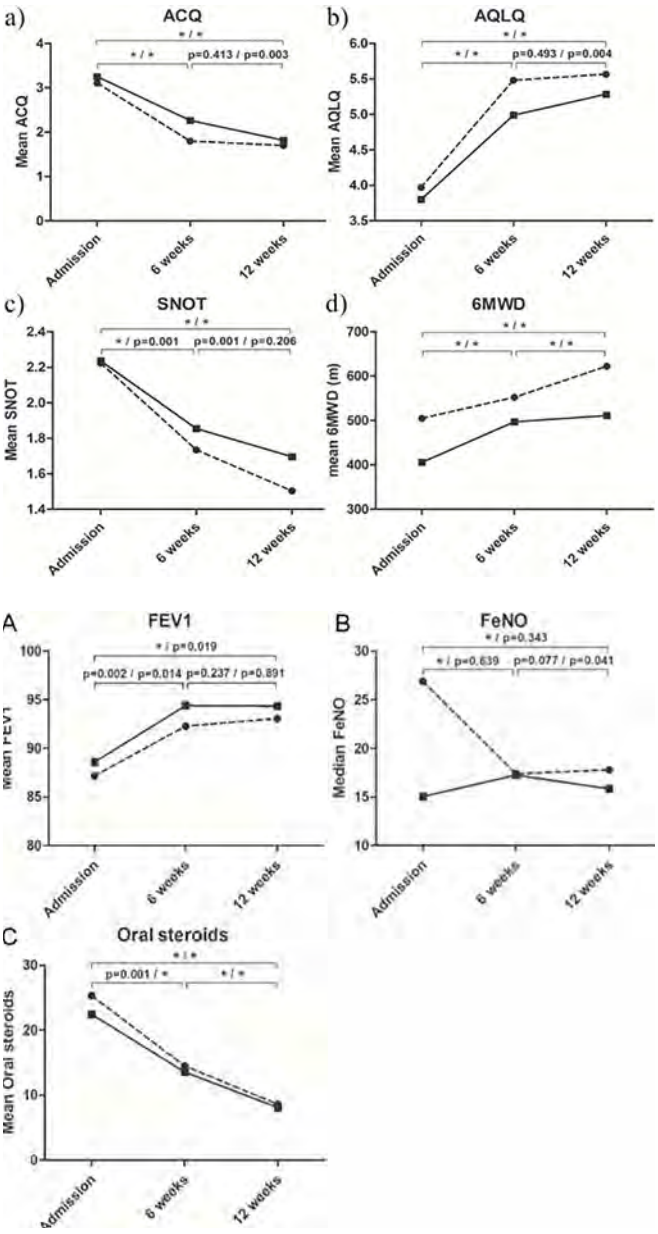
> Door de ligging is er in Davos een lagere luchtvochtigheid met sterk verminderde concentraties huisstofmijt, schimmelsporen en pollen en beduidend minder luchtverontreiniging.

Vraagtekens vanuit zorgverzekeraars

Door zorgverzekeraars worden vanuit financieel en doelmatigheidsoogpunt vraagtekens gezet bij de waarde van de hooggebergtebehandeling. In 2014 besloot het Zorginstituut Nederland dat een hooggebergtebehandeling alleen nog vergoed zou worden voor patiënten met ernstig refractair astma.[6] Het Zorginstituut concludeerde dat voor alle overige patiënten met astma een hooggebergtebehandeling geen meerwaarde heeft ten opzichte van een behandeling op zeeniveau. Ook voor patiënten met ernstig refractair astma was er volgens het Zorginstituut nog onvoldoende bewijs voor de meerwaarde van een hooggebergtebehandeling. Vandaar dat gevraagd werd om aanvullend onderzoek naar de medische meerwaarde op korte en lange termijn. De inclusie voor dit onderzoek is inmiddels afgerond en in oktober 2018 zijn de kortetermijnresultaten gepresenteerd in een voortgangsrapport aan het Zorginstituut. De langetermijnresultaten zullen in april 2019 gereed zijn. De verwachting is dat het Zorginstituut in de zomer van 2019 opnieuw een standpunt zal publiceren.[7]

Zowel allergische als niet-allergische patiënten

Lous Rijssenbeek is longarts in het NAD en is in 2015 gepromoveerd op haar onderzoek onder andere naar de effectiviteit van hooggebergtebehandeling.[8] Haar onderzoek toonde aan dat hooggebergtebehandeling de astmacontrole bij zowel allergische als niet-allergische patiënten duidelijk verbetert [9]. Hiervoor werd onderzoek gedaan onder 137 volwassenen met ernstig astma (92 allergische en 45 niet-allergische patiënten). Het bleek dat beide groepen vergelijkbare verbeteringen lieten zien voor de astmacontrole (ACQ), kwaliteit van leven (AQLQ) en longfunctie gedurende de twaalf weken durende behandeling (zie figuur 1). Dat gold ook voor de sinonasale symptomen en de uitvoering van de looptest. De helft van de allergische patiënten en een derde van de niet-allergische patiënten kon volledig stoppen met de onderhoudsdosering prednisolon. Bij de overige patiënten kon de dosis aanzienlijk worden verlaagd (zie figuur 1).



Figuur 1. De gemiddelde uitkomst bij het begin van de hoogtebehandeling en na 6 en 12 weken voor de astmacontrole (ACQ), kwaliteit van leven (AQLQ), toestand van de bovenste luchtwegen (sinonasal outcome test, SNOT-20), een 6 minuten looptest (6MWD), de longfunctie (FEV1), de uitgeademde fractie stikstofoxide (FeNO) en de dosering van orale corticosteroïden. Data voor allergische en niet-allergische patiënten. De dosering orale corticosteroïden is alleen gemeten bij patiënten die hier gebruik van maakten aan het begin van de hoogtebehandeling. [8]

Voorspellende factoren voor verbetering

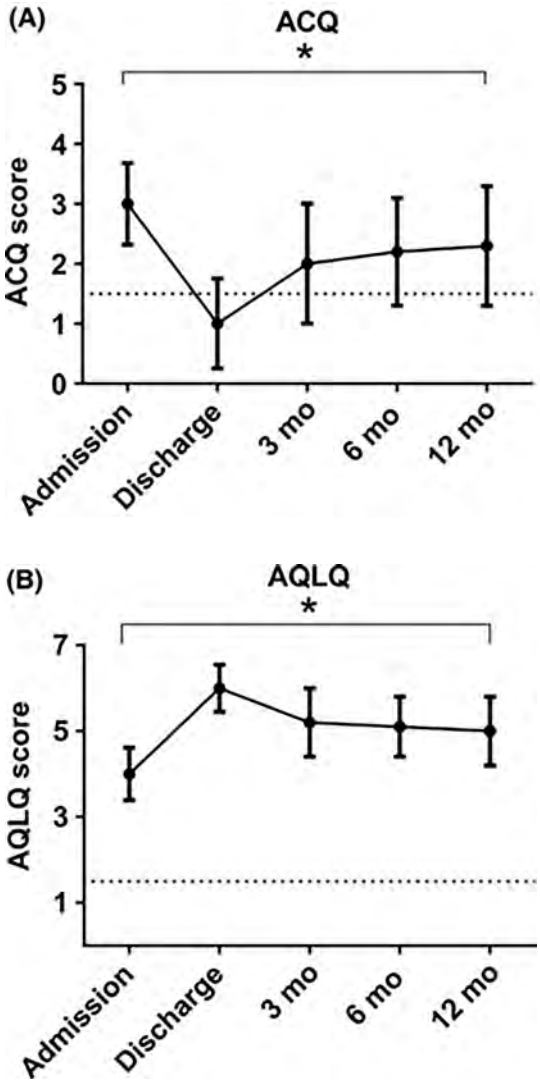
Welke patiënten in aanmerking komen voor een hooggebergtebehandeling kan worden vastgesteld op basis van indicatiecriteria van de NVALT (zie kader). Onderzoek van Hashimoto en Rijssenbeek toonde aan dat de longfunctie en kwaliteit van leven bij alle patiënten verbeteren.[10] De verbetering in dosering van orale steroïden in onderhoud, lichaamsgewicht en bloed eosinofielen bleek variabel te zijn en afhankelijk van patiënt karakteristieken zoals leeftijd, mate van astmacontrole, totaal IgE en de vermoeidheidscore bij opname. Relatief jonge patiënten, patiënten met een slechtere astmacontrole en patiënten met een lagere concentratie eosinofielen kunnen met een hooggebergtebehandeling uiteindelijk hun dosering voor de onderhoudsmedicatie verder verlagen dan andere patiënten.[10] Door de grote diversiteit van de patiëntengroep bleek het niet mogelijk om andere voorspellende factoren vast te stellen.

Effect op lange termijn

Hoe groot het effect van een prikkelarme omgeving op patiënten ook is, de vraag blijft vooral hoe lang dit effect doorwerkt nadat de patiënten zijn teruggekeerd naar hun normale omgeving. Een recent gepubliceerde studie van Rijssenbeek en haar collega's geeft hierover iets meer duidelijkheid.[11] Het gaat om een observationele studie onder 101 patiënten, allergisch en niet-allergisch, bij wie de situatie een jaar vóór de hooggebergtebehandeling werd vergeleken met de situatie een jaar ná de behandeling. De onderzoekers zagen een duidelijke afname in het aantal exacerbaties, namelijk 34% volgens rapportages door de apotheek en 60% volgens rapportages door de patiënten zelf.

> Het onderzoek bevestigt eerdere bevindingen en laat zien dat behandeling in Davos significant en klinisch relevant beter scoort op korte termijn.

Het verschil tussen beide cijfers is mogelijk te verklaren door het feit dat patiënten vaak noodmedicatie op voorraad hebben, waardoor het niet altijd noodzakelijk is om de apotheek te benaderen in geval van een exacerbatie. Ook het aantal ziekenhuisopnames was duidelijk verminderd. In totaal waren er een jaar na de behandeling 36% minder opgenomen patiënten en 75% minder ziekenhuisopnames per patiënt. Ook in de astmacontrole (ACQ) en kwaliteit van leven (AQLQ) was er een jaar na de behandeling nog steeds sprake van een significante en klinisch relevante verbetering (zie figuur 2).



Figuur 2. De mediane uitkomsten voor astmacontrole (ACQ, figuur A) en kwaliteit van leven (AQLQ, figuur B) bij start en ontslag van de hoogtebehandeling en 3, 6 en 12 maanden na afloop, zoals gemeten in een groep van 101 patiënten met ernstige astma.[10]

> Onderzoek toonde aan dat hooggebergtebehandeling de astmacontrole bij zowel allergische als niet-allergische patiënten duidelijk verbetert.

Lange termijneffecten versterken met eHealth

Onderzoek van Rijssenbeek in samenwerking met onderzoekers van het LUMC heeft aangetoond dat het langetermijneffect van de hooggebergtebehandeling verder versterkt kan worden met eHealth.[12] Het ging om een gerandomiseerd onderzoek onder 62 patiënten met ernstig astma die een hooggebergtebehandeling hadden ondergaan. De helft van de groep ontving het eerste jaar na de behandeling nog aanvullende eHealth-ondersteuning in de vorm van een informatieve website, een app waarmee patiënten zichzelf konden monitoren en een digitaal astma actieplan.
Uit het onderzoek bleek dat eHealth-ondersteuning zorgde voor een verminderde afname in de kwaliteit van leven en astmacontrole gedurende het jaar na afloop van de hooggebergtebehandeling en dat eHealth-ondersteuning met name effect kan hebben bij patiënten die nog winst kunnen behalen in het stabiel houden van de astmacontrole.

Aangepaste vergelijkende studie

De ideale manier om het effect van een hooggebergtebehandeling te onderzoeken is natuurlijk een gerandomiseerd onderzoek, waarbij een behandeling in het hooggebergte wordt vergeleken met een vergelijkbare behandeling op zeeniveau. Op verzoek van het Zorginstituut Nederland is in september 2015 een dergelijke studie gestart onder leiding van professor dr. J.W. Lammers van het UMC Utrecht. In eerste instantie was het de bedoeling om patiënten door loting te selecteren voor ofwel een behandeling in het NAD in Davos ofwel voor een behandeling in behandelcentrum Heideheuvel in Hilversum. Helaas bleken onvoldoende patiënten bereid om mee te werken aan deze loting, waardoor het noodzakelijk was om de opzet van de studie aan te passen en er een prospectieve case-control studie van te maken. Hiervoor zijn tussen september 2015 en januari 2018 in totaal 138 patiënten geïncludeerd die deels (n=93) zijn behandeld in het NAD en deels (n=45) in behandelcentrum Heideheuvel. In alle gevallen ging het om patiënten met ongecontroleerd ernstig astma, die al maximaal waren behandeld in Nederland. Alle deelnemers hadden ofwel eerder al poliklinische revalidatie ondergaan ofwel zo'n slechte conditie dat poliklinische revalidatie niet mogelijk was. Begin 2018 zijn de laatste patiënten in het kader van deze studie behandeld, zodat in het najaar van 2018 de eerste resultaten gepresenteerd konden worden aan Zorginstituut Nederland. Een samenvatting hiervan is aan de European Respiratory Society (ERS) aangeboden in de vorm van een abstract. Het onderzoek bevestigt eerdere bevindingen en laat zien dat behandeling in Davos significant en klinisch relevant beter scoort op vrijwel alle onderzochte uitkomstparameters op korte termijn. De langetermijnresultaten moeten nog worden geanalyseerd.

Conclusie

Recente onderzoeksresultaten laten zien dat een hooggebergtebehandeling bij patiënten met ernstig astma meerwaarde heeft. De behandeling blijkt zinvol te zijn voor zowel allergische en niet allergische patiënten en laat niet alleen tijdens de behandeling verbeteringen zien, maar ook op de lange termijn (onderzocht tot 1 jaar na afloop). Deze langetermijneffecten kunnen verder versterkt worden door patiënten aanvullende eHealth-ondersteuning te bieden. Een vergelijkende studie naar hooggebergtebehandeling in vergelijking met behandeling op zeeniveau bevestigt deze uitkomsten in ieder geval voor de korte termijn. De langetermijnresultaten worden later bekend gemaakt.

Selectiecriteria voor hooggebergtebehandeling

Patiënten komen alleen in aanmerking voor hooggebergtebehandeling als er sprake is van ernstig astma volgens de NVALT-richtlijn en ongecontroleerde astma met:

- Een slechte astmacontrole (ACQ ≥ 1,5 of C-ACT < 19) en
- Meer dan 2 exacerbaties/jaar, behandeld met systemische steroïden of
- Noodzaak tot onderhoud systemische steroïden meer dan 6 maanden per jaar
- Beperking in bewegingsmogelijkheden vanwege ernstig astma

Volgens de NVALT-richtlijn moet daarbij tevens aan de volgende voorwaarden worden voldaan:

- Inhalatietechniek is geoptimaliseerd
- Therapietrouw is geoptimaliseerd
- Blootstelling aan exogene prikkels is geminimaliseerd
- Eventueel aanwezige co-morbiditeit is maximaal behandeld
- Patiënt is niet-roker of meer dan 6 maanden ex-roker
- Patiënt wordt gedurende tenminste 6 maanden behandeld door longarts en longverpleegkundige

Meer lezen?

1. Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH, High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? Clin Exp Allergy 2011; 41:775-782.

2. 2. Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH, Hooggebergtebehandeling bij astma: toen en nu. Ned Tijdschr Allergie Astma 2012; 12(4): 163-171

Referenties

1. Pavord ID, Birring SS, Berry M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Multiple inflammatory hits and the pathogene sis of severe airway disease. Eur Respir J. 2006; 27(5):884-888.
2. Grootendorst DC, Dahlén S-E, Van den Bos JW, et al, Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids, Clin Exp Allergy 2001; 31: 400-408.
3. Van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA, et al, Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. Thorax 1996;51:582-584.Spieksma FT, Zuidema P, Leupen MJ. High altitude and house-dust mites. Br Med J 1971; 1:82-84
4. Downs SH, Schindler C, Liu L-JS, et al, Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function, N Engl J Med 2007; 357:2338-2347.
5. Van Eijndhoven M, Heijmans J, Gaasbeek Janzen M, De Wit J, Standpunt behandeling van ernstig astma in het hooggebergte, Zorginstituut Nederland 2014, zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2014/12/15/standpunt-behandeling-van-ernstig-astma-in-het-hooggebergte.
6. https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/hart-vaat-en-long/standpunt-hooggebergtebehandeling-bij-ernstig-refractair-astma
7. Rijssenbeek-Nouwens L, Asthma Control, Patient and Environment, proefschrift 2015, UvA-DARE. http://hdl.handle.net/11245/1.494108.
8. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, Hashimoto S, Bel EH, Weersink EJ, High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. Eur Respir J 2012; 40:1378-1380.
9. Hashimoto S, Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Weersing EJ, Bel EH, Predictors of benefit from high-altitude climate therapy in adults with severe asthma. Neth J Med 2018; 76:218-225.
10. Fieten KB, Rijssenbeek-Nouwens LH, Hashimoto MD, Bel EH, Weersink MD. Less exacerbations and sustained asthma control 12 months after high altitude climate treatment (HACT) in severe asthma, Allergy 2018; https://doi.org/10.1111/all.13664.
11. Beerthuizen T, Rijssenbeek-Nouwens LH, Snoeck-Stroband JB, Sont JK, Internet-based self-management support after pulmonary rehabilitation of patients with severe asthma: a randomised controlled trial, submitted.

ACHTERGROND

Het microbioom speelt sleutelrol bij astma

Patrick Marx

+ Met medewerking van: **Dr. Gerdien Tramper,** kinderarts Franciscus Gasthuis & Vlietland

Samenvatting

Het microbioom, het collectieve genoom van alle micro-organismen die onderdeel uitmaken van de flora van een orgaan, is betrokken bij de vorming en werking van het immuunsysteem en zo ook het ontstaan van astma. Ook bij bestaand astma lijkt een verstoorde balans tussen microbioom en immuunsysteem belangrijk. Microbioom en behandeling hebben invloed op elkaar. De hamvraag voor de wetenschap: hoe kan het beïnvloeden van de samenstelling van het microbioom astma voorkomen of verbeteren?

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat het microbioom is en hoe het tot stand komt;
- Hoe het microbioom de vorming van het immuunsysteem beïnvloedt;
- Hoe het samenspel tussen microbio om en immuunsysteem leidt tot astma;
- Welke rol het microbioom speelt bij bestaand astma;
- Welke invloed astmatherapie op het microbioom heeft;
- Hoe beïnvloeding van het microbioom mogelijk astma kan voorkomen of verbeteren.

De analyse van het microbioom in onze organen ontrafelt associaties tussen de samenstelling ervan en aandoeningen zoals astma. Het lijkt vast te staan dat de samenstelling van het microbioom van directe invloed is op het rijpen en functioneren van het immuunsysteem. Meerdere soorten bacteriën lijken, als onderdeel van het microbioom, een rol te spelen bij astma. Wat is er nu bekend?

Het microbioom is het collectieve genoom van bacteriën, virussen, schimmels en zelfs hogere organismen die op of in het lichaam leven. Veel aandacht gaat uit naar de rol van bacteriën hierin en dat heeft een praktische reden. De grootschalige genetische analyse van specifiek bacterieel ribosomaal RNA is een makkelijke manier om juist de bacteriën in kaart te brengen. Vergelijkbare analyses van andere micro-organismen staan nog in de kinderschoenen.
Het is een uitdaging om het microbioom te relateren aan astma. Ondanks de vele associatie studies, blijft het lastig causale verbanden tussen de samenstelling van het microbioom en astma aan te tonen. Langzaam maar zeker echter verschijnen steeds meer studies naar die causale verbanden.

Diversiteit

De moeilijkheid in het onderzoek schuilt in de enorme diversiteit van het microbioom. Het verschilt van mens tot mens en van leeftijd tot leeftijd. Daarbij is die samenstelling vooral afhankelijk van omgevingsfactoren en in mindere mate van genetische factoren. Het microbioom krijgt al in de baarmoeder vorm. Hoe het er uiteindelijk uitziet hangt af van veel zaken. Zo verschilt het microbioom bij baby's die langs de natuurlijke weg of via keizersnede geboren zijn. Ook het geven van borst- of flesvoeding, de aan- en afwezigheid van huisdieren, wel of niet een kinderdagverblijf bezoeken, leiden tot verschillen in het microbioom. [1] Er is niet één specifiek gezond microbioom aan te wijzen net zomin als één slecht microbioom. Soms is een microbioom niet zoals gewenst vanwege een overmaat of tekort aan bacteriën die geassocieerd worden met astma.
De vorming van het microbioom en de rijping van het immuunsysteem gedurende de eerste paar levensmaanden lijken hand in hand te gaan. In de darm leert het immuunsysteem ongevaarlijke micro-organismen en hun producten, zoals endotoxines en korteketenvetzuren, tolereren. Als die tolerantie uitblijft, bijvoorbeeld door onvoldoende blootstelling aan bepaalde micro-organismen, kan het kind op latere leeftijd allergisch reageren op onschuldige partikels zoals pollen en huisstofmijt.

Hygiëne-theorie

De vorming van tolerantie is de gedachte achter de hygiëne-theorie; kinderen die opgroeien in een omgeving met voldoende blootstelling aan commensale micro-organismen ontwikkelen een gevarieerder microbioom. Daardoor krijgen ze minder snel een reactie van het immuunsysteem op ongevaarlijke stoffen uit de omgeving en daarmee minder allergieën en astma.
Één van de sleutelstudies over de hygiëne-theorie is een onderzoek van de University of Chicago.[2] Het vond plaats bij kinderen van twee genetisch verwante populaties Duitse migranten in de VS: Amish en Hutterieten. De Amish bedrijven op zeer traditionele manier landbouw. Astma komt bij hen nauwelijks voor. Hutterieten bedrijven grootschalige moderne landbouw waarbij boerderij en woonhuis van elkaar gescheiden zijn. De prevalentie van astma is bij de Hutterieten even hoog als bij de omringende populatie Amerikanen.

Van darm naar long

De gut-lung axis verklaart hoe het microbioom vanuit de darm invloed uitoefent op de long. Het immuunsysteem leert in de darm reageren op micro-organismen en zal vervolgens elders in het lichaam, dus ook in de luchtwegen, op dezelfde manier

reageren. Bovendien spelen microaspiraties een rol waarbij we microscopische hoeveelheden materiaal, dat via de slokdarm omhoogkomt, inademen. Microaspiraties lijken een grotere rol te spelen in de vorming van het longmicrobioom dan het inademen van micro-organismen uit de buitenlucht. Het microbioom van de long lijkt meer op dat van de orofarynx dan op dat van de nasofarynx.
Een rode draad bij de associaties tussen astma en het microbioom vormen Proteobacteriën uit geslachten als *Haemophilus* en *Moraxellae*, maar ook bacteriën uit het geslacht *Streptococcus*. Kinderen maken al op jonge leeftijd luchtweginfecties door en

> De vorming van het microbioom en interactie met het immuunsysteem in de darm gebeurt gedurende de eerste levensmaanden.

het lijkt erop dat de ernst van die infecties samenhangt met de samenstelling van het microbioom. Bij kinderen met *Moraxella* en *Streptococcus* in hun nasopharyngeaal microbioom verlopen luchtweginfecties met RSV en rhinovirussen ernstiger. Juist ernstige (onderste) luchtweginfecties, waarbij meer schade ontstaat, zijn geassocieerd met het ontstaan van astma.[3]

Proteobacteriën

Ook bij volwassenen duiken Proteobacteriën op. Bij neutrofiel- en therapieresistente astma zien we verminderde diversiteit en een oververtegenwoordiging van *Haemophilus*. Deze bacterie activeert het immuunsysteem met de productie van allerlei ontstekingscellen en moleculen tot gevolg.
De rol van Proteobacteriën bij astma roept de vraag op of antibiotica een rol kunnen spelen bij de behandeling van de ziekte. Hoewel terughoudendheid met antibiotica op zijn plaats is, worden soms macroliden voorgeschreven aan mensen met een ernstige, niet eosinofiele luchtwegontsteking. Macroliden hebben zowel een antimicrobieel als een anti-inflammatoir effect. Mogelijk helpt het verlagen van de bacteriële load van onder andere *Haemophilus* bij het verminderen van ontstekingsreacties in de luchtwegen.
Ook de werking van corticosteroïden hangt samen met het microbioom. Corticosteroïden onderdrukken de werking van het immuunsysteem en beïnvloeden zo de samenstelling van het microbioom. Het leidt tot meer aanwezigheid van Proteobacteriën. Daar komt nog bij dat het pre-existente microbioom stoffen kan maken die het effect van corticosteroïden negatief beïnvloeden.

Beïnvloeden microbioom

Het ligt voor de hand dat onderzoekers proberen het microbioom en daarmee het immuunsysteem gunstig te beïnvloeden om zo astma te voorkomen of te behandelen. De eerste pogingen met probiotica laten echter weinig tot geen effect zien. Het is de vraag in hoeverre één of enkele bacteriën uit probiotica een microbioom kunnen veranderen of in hoeverre dit effect heeft op het immuunsysteem. Het is bekend dat het microbioom bij mensen, nadat het zich tijdens de eerste levensjaren vormde, behoorlijk stabiel is.
De Rotterdamse BREATHE-studie kijkt of een lysaat (gevriesdroogde fragmenten van dode bacteriën die normaliter luchtweginfecties kunnen veroorzaken) exacerbaties van astma kan voorkomen.[4] Het idee is dat het lysaat in de darm aan het immuunsysteem gepresenteerd wordt. Via het lymfoïde systeem van de darmen bereikt het effect van het lysaat ook de luchtwegen (gemeenschappelijke mucosale immuunrespons). Het lysaat leidt tot een toename van regulatoire T-cellen en vermindering van Th2 immuuncytokinen in studies met kinderen en ook in diermodellen. De BREATHE-studie loopt bij mensen van 12-60 jaar met astma en regelmatige exacerbaties. Uit een interimanalyse van de eerste 20 patiënten blijkt dat het aantal jaarlijkse exacerbaties afneemt van 2,5 naar 0,94 (p=0,002).[5] De definitieve analyse van de studie volgt later dit jaar.

Boerderijmelk

Eind vorig jaar startte in Duitsland (Nederland zal nog volgen) een gezamenlijke studie van de universiteiten van München en Leiden en het Longfonds.[6] Deze Martha-studie onderzoekt of het drinken van zo minimaal mogelijk bewerkte volle boerderij-

melk helpt bij het voorkomen het ontstaan van astma en allergieën. De melk bevat zoveel mogelijk stoffen die het ontstaan van een gevarieerd microbioom in de darm bevorderen. Zo'n 2700 kinderen gaan vanaf 6 maanden dagelijks boerderijmelk drinken. Eindpunt van de studie is het ontstaan van astma op 5-jarige leeftijd.

Tegelijk loopt in de VS een studie waarbij kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 maanden met een verhoogd risico op het krijgen van astma, een bacterieel lysaat in poedervorm krijgen. Ook nu is de hoop dat de beïnvloeding van het microbioom leidt tot minder astma. Toch is er twijfel of deze studies succesvol zullen zijn. De vorming van het microbioom en interactie met het immuunsysteem in de darm gebeurt juist gedurende de eerste levensmaanden. Meerdere onderzoeken laten zien dat al vanaf de eerste maand na de geboorte samenstelling van het microbioom in zowel de darm als de luchtwegen geassocieerd is met astma op 5-jarige leeftijd. De hierboven genoemde interventies komen mogelijk al te laat. Waarschijnlijk zijn studies bij nog jongere kinderen nodig.

Toekomst

Twintig jaar vooruitkijkend zijn enkele voorzichtige uitspraken mogelijk. Het is dan beter bekend hoe de gezondheid van de luchtwegen van jonge kinderen gunstig beïnvloed kan worden door het sturen van de vorming van het microbioom en daarmee het immuunsysteem. Ook bij de behandeling van astma zal manipulatie van het microbioom mogelijk een grotere rol spelen. Nu worden vooral symptomen, veroorzaakt door het eindstadium van de ontstekingsreacties van astma, behandeld. De behandeling verschuift naar verwachting naar interventies, ook op microbiologisch gebied, die gericht zijn op het voorkomen van die eindstadium ontstekingsreacties.

Referenties

1. Bosch AATM, de Steenhuijsen Piters WAA, van Houten MA, et al. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Dec 15;196(12):1582-1590.
2. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. N Engl J Med. 2016;375(5):411-421.
3. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Cell Host Microbe. 2015;17(5):704-15.
4. www.breathestudie.nl
5. De Boer GM, Braunstahl GJ, Hendriks RW, Tramper GA. Bacterial lysates in the prevention of asthma exacerbations in uncontrolled asthma: the Breathe study European Respiratory Journal 2018;52:PA5008.
6. www.martha-studie.de

Verkorte productinformatie: Fasenra® (19DEC2017)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Farmaceutische vorm en samenstelling: Oplossing voor injectie. Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg benralizumab in 1 ml. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen. **ATC-code:** R03DX10. **Indicatie:** Aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten. **Dosering en wijze van toediening:** Fasenra moet worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van ernstig astma. De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken. Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosis zo snel mogelijk worden hervat op het aangegeven regime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend. Fasenra is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de ernst van de ziekte, de mate waarin exacerbaties onder controle zijn en het aantal eosinofielen in het bloed. Fasenra moet geïnjecteerd worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in de bovenarm, de dij of de buik; niet in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythemateus of verhard is. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Fasenra mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de Fasenra-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van Fasenra. Deze reacties treden in het algemeen op binnen enkele uren na de toediening, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen). In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra worden stopgezet. Eosinofielen kunnen een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met Fasenra. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Fasenra en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met Fasenra worden gestopt tot de infectie verdwenen is. Het heeft de voorkeur het gebruik van Fasenra te vermijden tijdens de zwangerschap. Risico bij het geven van borstvoeding voor pasgeborenen/ zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Interacties:** Een effect van benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht. Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van benralizumab. Er is geen bewijs van IL-5Rα-expressie op de hepatocyten. Depletie van de eosinofielen leidt niet tot chronische systemische veranderingen in pro-inflammatoire cytokinen. **Bijwerkingen:** *Vaak (≥1/100,<1/10):* faryngitis, overgevoeligheidsreacties, hoofdpijn, pyrexie, reactie op de injectieplaats. **Afleverstatus:** UR. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

NL-2360 exp.12/2019

Referenties:

1. Fasenra SmPC, www.cbg-meb.nl
2. Bleecker ER et al. *Lancet.* 2016;388:2115-27
   SIROCCO studie (FASENRA n = 398, placebo n = 407). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 48 wkn. Resultaten: FASENRA groep 51% exacerbatiereductie vs placebo (p < 0,0001).
3. FitzGerald JM et al. *Lancet.* 2016;388:2128-41
   CALIMA studie (FASENRA n = 441, placebo n = 440). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met medium-high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met high-dose ICS plus LABA en baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 56 wkn. Resultaten: FASENRA groep 28% exacerbatiereductie vs placebo (p = 0,0018).
4. Nair P et al. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-58
   ZONDA studie (FASENRA n = 73, placebo n = 75). Patiënten met bloed eos ≥ 150 cellen/µl, een geschiedenis van minstens 1 exacerbatie in het voorgaande jaar en behandeling met dagelijks OCS (7,5 tot 40 mg per dag). Primaire eindpunt: reductie OCS dosis vs baseline, terwijl astmacontrole werd gehandhaafd, t = 28 wkn. Resultaten: FASENRA groep 75% reductie OCS gebruik vs 25% reductie OCS gebruik in de placebo groep (p = < 0,001).
5. Busse WW et al. *Lancet Respir Med.* 2018. Nov 7 http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5 [Epub ahead of print]
   BORA studie (FASENRA n = 1926). Lange termijn extensie studie van de SIROCCO en CALIMA. Primaire eindpunt: veiligheid en verdraagbaarheid van FASENRA. Data van jaar 2 van de behandeling. Resultaten: Er zijn geen nieuwe gevolgen gezien van lange termijn depletie van eosinofielen.

Fasenra® (benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

AstraZeneca

NASCHOLING

Sublinguale immunotherapie bij allergische rhinitis en allergisch astma

Bianca Hagenaars

Met medewerking van: Dr. ir. Jasper Kappen, longarts,
Franciscus Gasthuis & Vlietland

Samenvatting

Allergeenimmunotherapie wordt al zeer lang toegepast bij allergische rhinitis en astma met een relevante allergie. De behandeling richt zich op de onderliggende pathofysiologie van de aandoening en is een ziektemodificerende behandeling. In dit artikel wordt dieper ingegaan op de sublinguale vorm van allergeenimmunotherapie die voor allergische rhinitis al langer wordt aanbevolen in nationale en internationale richtlijnen en sinds 2017 ook in de GINA-richtlijnen opgenomen is voor patiënten met allergisch astma en een relevante allergie.

Dit artikel is ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: **www.idoctoracademy.eu**

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Kunt u een relevante allergie identificeren;
- Heeft u inzicht in het werkingsmechanisme van allergeenimmunotherapie;
- Weet u welke patiënten met allergische rhinitis in aanmerking komen voor SLIT;
- Weet u wat de indicatiestelling is voor SLIT bij allergisch astma;
- Heeft u inzicht in het onderzoek naar biomarkers voor SLIT;
- Heeft u inzicht in welke klinische uitkomstmaten van belang kunnen zijn bij het bepalen van de werkzaamheid van SLIT.

Allergeenimmunotherapie (AIT) wordt al lange tijd toegepast voor de behandeling van allergische rhinitis, allergisch astma en allergieën voor insectenbeten. Tot op heden is het de enige behandeling met een ziektemodificerend effect die zich richt op de onderliggende pathofysiologie van een IgE-gemedieerde allergie. De werkzaamheid en goede verdraagbaarheid van AIT in de vorm van een subcutane injecties (subcutane immunotherapie, SCIT) en toediening onder de tong (sublinguale immunotherapie, SLIT – waar dit artikel zich voornamelijk op richt) zijn aangetoond in verschillende gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies.

Op dit moment is AIT niet alleen beschikbaar voor patiënten met klachten van allergische rhinitis als gevolg van een huisstofmijt- of graspollenallergie, maar ook voor patiënten met allergisch astma. SLIT heeft in de update van de Global Initiative for Asthma (GINA)-richtlijnen van 2017 voor het eerst een plaats gekregen voor de behandeling van allergisch astma.

Geschiedenis

Al meer dan honderd jaar wordt AIT toegepast voor de behandeling van allergieën.[1] Leonard Noon beschreef in 1911 als eerste een experiment waarin hij gedurende de herfst, winter en voorjaar patiënten vaccineerde met een pollenextract. De mate van resistentie werd bepaald door een conjunctivale provocatie waarbij verdunde concentraties in de ogen van patiënten gedruppeld werden en vervolgens de reactie werd gemeten. In de controlegroep was er geen reactie bij de hoogste concentratie van het pollenextract. Echter de meest gevoelige patiënt liet al een reactie zien bij zeer lage concentraties van het allergeen. Door het herhaald toedienen van subcutane injecties van het pollenextract liet Noon zien dat de resistentie van patiënten voor het allergeen verhoogd kon worden.

De eerste dubbelblind gecontroleerde studie naar immunotherapie-injecties met graspollenextract werd gepubliceerd in 1954 en vormde de basis voor de verdere ontwikkeling van immunotherapie bij allergie.[2,3] De eerste dubbelblinde studie naar sublinguale immunotherapie dateert van 1986.[4] Uit de resultaten van deze studie bleek dat de klachten bij 72% van de patiënten met niet-seizoensgebonden rhinitis ten gevolge van huisstofmijt verlicht konden worden.

Werkingsmechanisme allergeenimmunotherapie

AIT richt zich op de onderliggende pathofysiologie van IgE-gemedieerde allergie en wordt beschouwd als een ziektemodificerende behandeling.[5] Het doel van de therapie is door herhaalde blootstelling aan hoge concentraties van het relevante allergeen, tolerantie op te bouwen. AIT is beschikbaar als subcutane injecties (SCIT) en als tabletten onder de tong (SLIT).

Verschillende cellen en cytokines zijn betrokken bij allergische aandoeningen. Er is een onderscheid tussen het ontstaan van een allergie en een allergische respons. Het ontstaan van een allergie is een T-helper-2 (Th2) gemedieerd mechanisme. Blootstelling aan een lage dosis van het klachten veroorzakende allergeen zorgt voor activering van epitheliale cellen. Deze activeren op hun beurt dendritische cellen (zie figuur 1) die de antigenen opnemen en aan naïeve T-cellen presenteren. Zo wordt een allergische Th2-respons geïnduceerd waarbij uiteindelijk allergeenspecifiek IgE geproduceerd wordt.[6]

Tijdens een allergische respons leidt allergeen gebonden aan specifiek IgE tot degranulatie van mestcellen en basofielen en vervolgens tot een verhoogde permeabiliteit van de vaten, een hogere bloeddoorstroming en oedeemvorming. Verdere infiltratie van de weefsels door neutrofielen, basofielen, eosinofielen, monocyten, macrofagen en Th2-cellen leidt tot de late-fasereactie met oedeemvorming, roodheid en verminderde passage door de neus of longen tot gevolg.

Door patiënten bloot te stellen aan hoge doses van het klachten veroorzakende allergeen door middel van allergeenimmunotherapie wordt T-celtolerantie geïnduceerd. Regulatoire T-cellen (Treg's) worden aangezet tot het produceren van onderdrukkende cytokines als interleukine 10 (IL-10) en *transforming growth factor* (TGF)-β. IL-10 heeft anti inflammatoire eigenschappen, waaronder het remmen van mestcellen, eosinofiele granulocyten en T-cellen. Hierdoor wordt de Th2-respons onderdrukt. Ook de B-celrespons verandert waarbij uiteindelijk immunoglobulines IgE blokkeren. Er ontstaat een verschuiving naar een Th1-gemedieerde immuunrespons. Bij blootstelling aan een allergeen is het IgE geblokkeerd en zal er geen activering van mestcellen en basofielen zijn.[6,7]

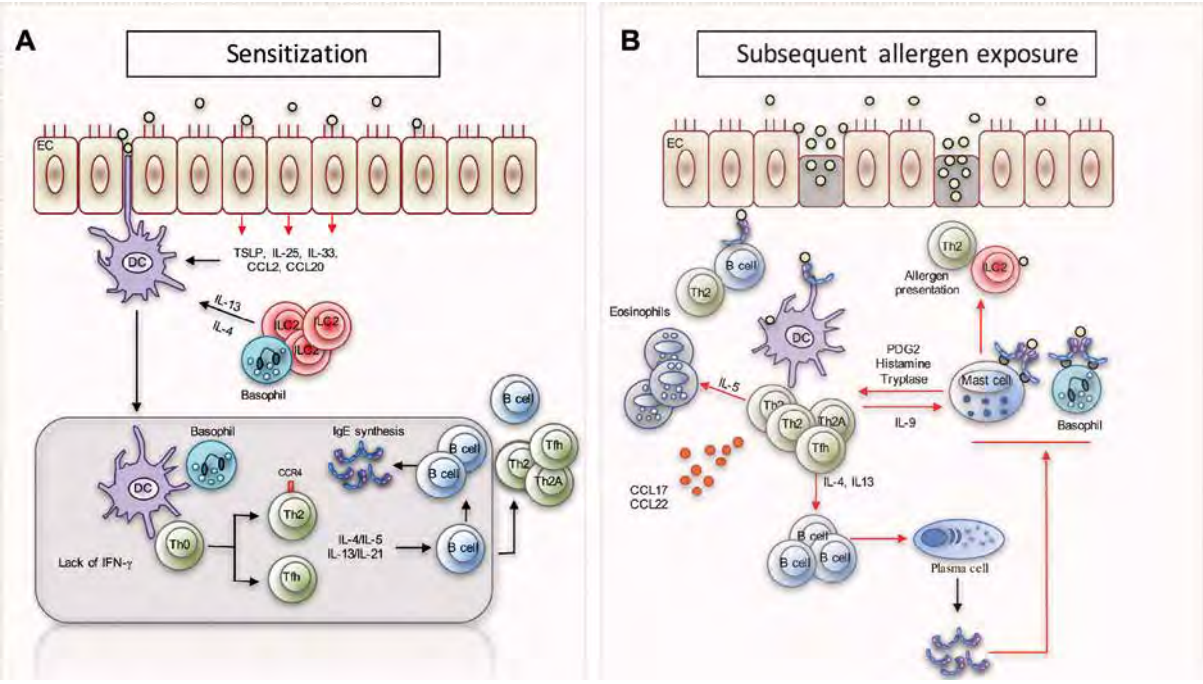
Indicatie allergeenimmunotherapie

De diagnose van een allergie wordt niet alleen bepaald door de aanwezigheid van specifiek IgE of een positieve huidtest. Bij een positieve huidpriktest of een positieve bloedtest voor specifiek IgE is er sprake van een sensibilisatie voor het betreffende allergeen. Wanneer een patiënt vervolgens daadwerkelijk klachten heeft op het moment van blootstelling aan het allergeen, wordt pas gesproken van een allergie. De ernst van de klachten bepaalt vervolgens de relevantie van de allergie bij bijvoorbeeld astma.

AIT voor allergische rhinitis kan overwogen worden wanneer[5,7]:

- Er bij een patiënt sprake is van matig tot ernstige symptomen van allergische rhinitis met of zonder conjunctivitis, na blootstelling aan relevante allergenen, en
- Er bevestiging is van klinisch relevante allergenen, en
- De symptomen onvoldoende onder controle zijn ondanks antihistaminica en/of topicale corticosteroïden en allergeen vermijding en/of er sprake is van onacceptabele bijwerkingen van deze medicatie.

Van doorslaggevend belang is dat het gaat om een IgE-gemedieerde allergie.



Figuur 1. Werkingsmechanisme bij allergeenimmunotherapie.[6]

AIT is tevens werkzaam bij mild tot matig allergisch astma die vaak samen voorkomt met allergische rhinitis. Voorwaarde is wel dat de astma goed onder controle is met medicatie.[8] In de GINA-richtlijnen is in 2017 de aanbeveling opgenomen dat voor volwassen astmapatiënten met allergische rhinitis en een sensibilisatie voor huisstofmijt met exacerbaties ondanks lage dosis corticosteroïden, SLIT overwogen kan worden, mits de *forced expiratory* volume in 1 second (FEV1) >70% van voorspeld is.[9]

Sublinguale immunotherapie

Wanneer patiënten in aanmerking komen voor AIT, dienen de voor- en nadelen van iedere vorm besproken te worden. De sublinguale vorm van AIT is eenvoudig toe te dienen, en is beschikbaar als tabletten voor onder de tong. De duur en wijze van toedienen verschillen per middel, raadpleeg hiervoor de productinformatie van de betreffende SLIT. Op dit moment is SLIT beschikbaar voor graspollen en huisstofmijt. Op basis van de resultaten van een fase 3-studie naar SLIT voor boompollen, waarin een significant en klinisch relevant effect van de tablet werd gevonden tijdens het boom- en berkenpollenseizoen in vergelijking met placebo, wordt binnenkort ook registratie voor boompollen verwacht.[10]

SLIT	
Voordelen	**Nadelen**
Pre-/co-seizoenale en continue SLIT-tabletten zijn werkzaam voor de korte termijn voor seizoensgebonden allergische rhinitis	Observatie in het ziekenhuis nodig na de eerste dosering
Continue toediening van SLIT-tabletten is werkzaam voor de korte termijn voor niet-seizoensgebonden allergische rhinitis	Zeer zeldzaam matig tot ernstige systemische reacties
Continu toedienen van SLIT gedurende drie jaar is werkzaam voor de lange termijn voor graspollen en huisstofmijt	Meeste patiënten ervaren minimale, lokale bijwerkingen, veelal zelflimiterend
Geen injecties nodig	Patiënten moeten onthouden de dagelijkse dosering thuis in te nemen
Thuistoediening mogelijk na eerste dosis	

Tabel 1. Voor- en nadelen van SLIT.[5]

Doordat de behandeling thuis kan worden uitgevoerd, worden patiënten – na de eerste toediening – niet belast met verdere ziekenhuisbezoeken. Na toediening van de allereerste dosering dienen patiënten gedurende minstens dertig minuten geobserveerd te worden.[5] Verder is belangrijk dat patiënten onthouden thuis hun dagelijkse dosering in te nemen (zie ook tabel 1).[5,11]

Allergische rhinitis en SLIT

Algemeen

Allergische rhinitis is een aandoening komt veel voor en kan gepaard gaan met klachten die van grote invloed kunnen zijn op de kwaliteit van leven, ondanks optimale behandeling met antihistaminica en topicale nasale corticosteroïden.[12] Daarnaast is allergische rhinitis een onafhankelijke risicofactor voor de ontwikkeling van astma.[13] De incidentie en prevalentie van allergische rhinitis in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2017 waren respectievelijk 23,8 en 51,9 per 1.000 patiëntjaren.[14]

De belangrijkste veroorzakers van seizoensgebonden allergische rhinitis zijn boompollen en graspollen. Huisstofmijt en huisdieren zijn de belangrijkste veroorzakers van niet-seizoensgebonden allergische rhinitis. Naast niet-medicamenteuze interventies als het vermijden van de klachten veroorzakende allergenen, kunnen een corticosteroïdneusspray of niet-sederende antihistaminica voorgeschreven worden.[15]

Effectiviteit

Op basis van diverse klinische studies is de werkzaamheid en veiligheid van SLIT bij allergische rhinitis aangetoond.[12,16] Een Cochrane-analyse uit 2010 naar 49 gerandomiseerde, gecontroleerde studies waarin in totaal 2.333 patiënten met allergische rhinitis behandeld werden met SLIT en 2.256 patiënten met placebo, liet zien dat SLIT de klachten van allergische rhinitis kan verminderen ten opzichte van placebo.[12] Er werd een significante reductie van symptomscores (*standardised mean differences* [SMD] -0,49; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] -0,64 tot -0,34; p<0,00001) en gebruik van allergiemedicatie (SMD -0,32; 95% BI -0,43 tot -0,21; p<0,00001) gevonden. Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde ernstige systemische reacties of het optreden van anafylaxie.

Indicatie

De richtlijnen van de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) over AIT bij allergische rinoconjunctivitis uit 2017 bevelen het geven van SLIT voor de behandeling van seizoens- en niet-seizoensgebonden allergische rhinitis aan, waarbij met name voor de tabletten voor graspollen voordeel op lange termijn wordt gezien. Om dit voordeel op lange termijn te bewerkstelligen wordt een behandelduur van minimaal drie jaar geadviseerd.[5] Hiermee kan een remissie van de klachten gedurende langere tijd behaald worden.[17]

Voorwaarde voor het geven van SLIT is het hebben van klachten na blootstelling aan luchtwegallergenen met een aangetoonde allergeenspecifieke IgE-sensibilisatie, op basis van een positieve huidpriktest of serumspecifiek IgE. Belangrijk is dat de allergenen die verantwoordelijk zijn voor de klachten goed geïdentificeerd worden, zodat de juiste allergeenoplossing wordt gebruikt.[5]

Allergisch astma en SLIT

Algemeen

Astma is een heterogeen ziektebeeld dat gekarakteriseerd wordt door een chronische ontsteking van de luchtwegen. Geschat wordt dat bij ongeveer 50% van de patiënten met astma sprake is van een allergische component.[18] De invloed van een allergie op de astmacontrole varieert per patiënt. Als de astmacontrole duidelijk door een allergie beïnvloed wordt, is er sprake van een relevante allergie die samen met de astma behandeld dient te worden.

Effectiviteit

Een recente studie van Virchow et al. liet voor het eerst zien dat een behandeling met SLIT bij astmapatiënten met een relevante onderliggende allergie een verbetering van de astmacontrole kan bewerkstelligen.[19] In deze dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werden 834 patiënten geïncludeerd met een aan huisstofmijt gerelateerd astma die niet goed onder controle was met inhalatiecorticosteroïden of een combinatiebehandeling. Zij werden 1:1:1 gerandomiseerd naar een behandeling met placebo (n=277), SLIT in een dosering van 6 SQ-HDM (n=275) of SLIT in een dosering van 12 SQ-HDM (n=282). De astmabehandeling bestond uit inhalatiecorticosteroïden en een kortwerkende luchtwegverwijder. SLIT was additioneel aan de astmabehandeling.

Patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie hadden een positief resultaat voor huisstofmijtspecifiek serum-IgE en de huidpriktest. Zij moesten tevens een voorgeschiedenis van allergisch astma hebben gedurende minimaal een jaar en een relevante allergische rhinitis voor huisstofmijt. Primaire uitkomstmaat van de studie was de tijd tot eerste matige of ernstige astma-exacerbatie gedurende de behandeling met inhalatiecorticosteroïden. Patiënten met een FEV1 <70% van voorspeld werden geëxcludeerd van deelname aan de studie.

Uit de resultaten bleek dat SLIT het risico op een matige of ernstige astma-exacerbatie significant verminderde in vergelijking met placebo (6SQ-HDM: HR 0,72, 95% BI 0,52-0,99, p=0,045; 12 SQ-HDM: HR 0,69, 95% BI 0,50-0,96, p=0,03). Tussen de twee actieve groepen werd geen significant verschil gevonden. In vergelijking met placebo was er ook een verminderd risico op exacerbaties met als gevolg een verslechtering van de astmasymptomen en een significante toename van allergeen-specifiek IgG4. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren mild tot matige orale pruritus, oedeem in de mond en irritatie van de keel.

Indicatie

Zoals eerder vermeld is sinds 2017 SLIT bij astma met een relevante onderliggende opgenomen in de GINA-richtlijnen. De EAACI stelt in haar richtlijn over AIT dat SLIT overwogen kan worden bij astma die goed onder controle is met medicatie waarbij een relevante allergie is bewezen. Hierbij kan een afname in symptoom- en medicatiescore verwacht worden met een mogelijk steroïdsparend effect, waarbij SLIT additioneel is aan de astmabehandeling.[8]

Bijwerkingen SLIT

SLIT wordt beschouwd als een over het algemeen veilige en goed verdragen behandeling. Verreweg de meeste lokale reacties die gerapporteerd worden, treden op in de mond (bijvoorbeeld orale pruritus, oedeem in de mond, irritatie van de keel, pruritus in het oor) al kunnen ook buikklachten, urticaria en astma voorkomen.

[5,20] Deze reacties treden veelal op in de beginfase van de behandeling, voornamelijk tijdens de eerste drie weken, zijn over het algemeen mild en verdwijnen vanzelf binnen een aantal dagen.[5]

Hoewel bij zowel SCIT als SLIT het percentage bijwerkingen dat optreedt ongeveer gelijk is, lijkt het algehele percentage systemische reacties lager met SLIT.[5] In Europees onderzoek waarin 4.363 patiënten met allergische rhinitis en/of allergisch astma waren opgenomen, werd bij 1,1% van de patiënten die behandeld werden met SLIT systemische reacties gerapporteerd (en bij 2,4% van de patiënten die behandeld werden met SCIT).[21] Een gelijktijdig ongecontroleerd astma is geassocieerd met ernstige systemische reacties na toediening van SLIT.[22]

Biomarkers

Ondanks dat met diverse studies is aangetoond dat AIT werkzaam is, blijft er ook een selecte groep patiënten die niet respondeert. Vooraf is niet te voorspellen bij wie de behandeling wel of niet aanslaat. Daarom is er behoefte aan biomarkers waarmee voorafgaand aan de therapie patiënten geïdentificeerd kunnen worden die het meest waarschijnlijk zullen reageren op de immunotherapie. Daarnaast zouden biomarkers een rol kunnen spelen bij het monitoren van de werkzaamheid, het verhogen van de effectiviteit van klinische studies, het genereren van kennis over wanneer een behandeling het best gestopt kan worden en het voorspellen van terugvallen. Biomarkers zouden zo een steeds meer geïndividualiseerde behandeling mogelijk maken.[23]

Biomarkers in de context van AIT worden gedefinieerd als kwantitatieve bepalingen die klinische en immunologische responsen tijdens behandeling kunnen voorspellen. Op dit moment is er echter nog geen consensus over welke (combinaties van) biomarkers mogelijk een prognostische of voorspellende waarde zouden kunnen hebben. De EAACI heeft in 2017 wel een *position paper* gepubliceerd waarin potentiële biomarkers voor AIT beschreven worden.[6,23] In deze *position paper* wordt aanbevolen om allergeenspecifiek sIgG4 nader te onderzoeken als biomarker voor therapietrouw omdat deze altijd stijgt na de start van AIT. De sIgE/tIgE-ratio en IgE-FAB zijn kandidaatbiomarkers voor klinische uitkomsten. IgE-FAB kan gezien worden als een maat voor de blokkerende werking van IgG4. Er is echter verder onderzoek nodig naar de associatie van deze biomarkers met klinische responsen op AIT en de relatie met het aanhoudende effect na het stoppen van de behandeling.[23]

Klinische uitkomstmaten

In de verschillende klinische studies naar de werkzaamheid van AIT worden veel verschillende uitkomstmaten gebruikt. Voor allergische rhinitis heeft de EAACI daarom een werkgroep opgericht die geïnventariseerd heeft welke uitkomstmaten (primair en secundair) tot nu toe gebruikt zijn in klinische studies naar AIT voor allergische rhinitis. In de *position paper* dat daar in 2014 uit voortgekomen is, worden de negen meest relevante eindpunten voor toekomstige klinische studies gerapporteerd.[24] Dit zijn: totale symptoomscores, medicatiescores, gecombineerde symptoom-/medicatiescores, de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, *de visual analogue scale*, goede en slechte dagen, algemene metingen en patiënttevredenheid, rhinitiscontrole en allergeenprovocatietests.

De werkgroep adviseert vervolgens de gecombineerde symptoom-/medicatiescore als primaire uitkomstmaat voor toekomstige klinische studies naar allergische rhinitis, waarbij zij aangeeft dat dit een simpele en gestandaardiseerde methode is waarin zowel symptomen als de noodzaak voor allergiemedicatie evenwichtig zijn verwerkt.[24] In deze score worden nasale klachten (jeukende neus, niezen, loopneus en verstopte neus) en conjunctivale klachten (jeukende/rode ogen en tranende ogen) uit de dagelijkse symptoomscore meegenomen, evenals het stapsgewijze gebruik van noodmedicatie zoals opgenomen in de dagelijkse medicatiescore. In de praktijk blijkt de *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test* (CARAT) ook een zeer bruikbare score bij een combinatie van astma en rhinitis.

Het opnemen van SLIT als mogelijke behandeloptie bij allergisch astma bij patiënten met een relevante huisstofmijtallergie zal ervoor zorgen dat deze optie meer voorgeschreven en onderzocht gaat worden bij patiënten met allergisch astma. Tot op heden is er echter nog geen consensus hoe de klinische uitkomsten van AIT bij deze patiënten te meten. Daarom is ook voor allergisch astma een EAACI-werkgroep opgericht om primaire en secundaire klinische uitkomstmaten op te stellen die aanbevolen kunnen gaan worden voor toekomstige studies naar AIT bij allergisch astma.[25] De werkgroep start in 2019 waarna de resultaten begin 2020 verwacht worden.

Nieuwe ontwikkelingen

Ondanks dat AIT al meer dan een eeuw wordt toegepast, is dit veld nog flink in ontwikkeling en de ontwikkelingen zijn divers. Naast het opnemen van SLIT als behandeling van allergisch astma bij patiënten met een relevante huisstofmijtallergie en de ontwikkelen van klinische uitkomstmaten voor studies naar AIT bij allergisch astma in Europees verband, zijn er ook ontwikkelingen gaande op meer lokaal gebied. Zo is in Rotterdam een grootschalig project van start gegaan waarin gekeken wordt naar de mogelijkheid om na de indicatiestelling voor en opstartfase van AIT in de tweede lijn, de zorg en verdere begeleiding op een veilige en goede manier bij de huisarts neer te leggen.

Tevens wordt gekeken naar verschillende alternatieve toedieningsroutes voor AIT (waaronder intradermale, epicutane, intralymfatische, orale en nasale toediening) waarmee getracht wordt ook de totale behandelduur te verkorten en systemische reacties te verminderen.[26] Intralymfatische toediening, via drie echogeleide injecties elke vier weken, zorgt voor een verkorting van de behandelduur tot ongeveer twee maanden.

Deze vorm is vooral onderzocht voor allergische rhinitis, maar er is nog niet genoeg bewijs voor routinematige toepassing. Epicutane toediening is niet invasief en de systemische bijwerkingen zouden daarom lager zijn dan met bijvoorbeeld SCIT. Ook hier is echter nog niet voldoende bewijs voor toepassing in de dagelijkse klinische praktijk.

Naast alternatieve toedieningsroutes wordt ook onderzoek gedaan naar de achterliggende mechanismes van AIT en gekeken naar aanpassingen aan de allergenen zelf (allergoïden, gezuiverde recombinantallergenen, recombinant hypo-allergene allergenen en allergeenpeptides). De hoop is dat dit uiteindelijk zal leiden tot nieuwe benaderingen van immunotherapie, met een betere werkzaamheid en tevens kortere, veiligere en makkelijkere strategieën voor patiënten.[6,26]

Conclusie

AITwordt beschouwd als een ziektemodificerende behandeling voor IgE-gemedieerde allergie. Het zorgt voor een verschuiving van de Th2-gemedieerde naar een Th1-gemedieerde immuunrespons. Waar SLIT bij allergische rhinitis al langer wordt toegepast, is nu ook in de GINA-richtlijnen opgenomen dat SLIT een plaats heeft bij de behandeling van patiënten met astma en een relevante onderliggende allergie. De hoop is door middel van biomarkers uiteindelijk een meer geïndividualiseerde behandeling mogelijk te maken. Ook nieuwe benaderingen van AIT moeten leiden tot een verdere verbetering van de behandeling.

Casus

Hieronder volgt nog een casus om de informatie uit het artikel te illustreren aan de hand van de praktijk.

In januari 2017 wordt een vrouw uit 1983 verwezen door de huisarts. Zij heeft een allergische rhinitis die ze niet goed onder controle krijgt met nasale steroïden en anti-histaminica. Ze heeft vooral klachten in de maanden juni/juli. De huisarts heeft een huidtest gedaan die positief was voor boompollen en graspollen. Andere allergenen waren negatief. Als zij veel last heeft van de hooikoorts piept haar ademhaling soms. Ze heeft verder een blanco voorgeschiedenis.

Is er een indicatie voor serologisch onderzoek naar specifiek IgE?

- Ja, specifiek IgE is noodzakelijk om de juiste diagnose te stellen
- Nee, de diagnose kan gesteld worden op basis van de huidtest alleen omdat een huidtest een allergische reactie direct test
- Nee, de huidtest en specifiek IgE kunnen beide gebruikt worden

Wat is uw diagnose?

- Allergische rhinitis voor boompollen en graspollen
- Allergische rhinitis voor graspollen

Zij vertelt dat zij in de afgelopen jaren fors beperkt is door haar allergie. Ze verzuimt hierdoor redelijk vaak van werk. Ze krijgt soms orale steroïden die dan goed werken.

Is er een indicatie voor allergeenspecifieke immunotherapie?

- Ja, de klachten zijn niet onder controle onder maximale therapie
- Nee, de klachten zijn goed onder controle met orale steroïden

U stelt de indicatie voor allergeenspecifieke immunotherapie bij een allergische rhinitis bij een graspollenallergie.

Kunt u direct starten met de behandeling?

- Nee, de anamnese is verdacht voor astma; u dient hier verder onderzoek naar te doen
- Ja, het is buiten het seizoen en de indicatie is gesteld

Vervolg

U verricht een histamineprovocatietest die positief is. Nadat u de astma behandeld heeft, wordt in overleg met de patiënte gestart met SLIT. Al in het eerste seizoen ervaart zij een duidelijke verbetering, zij heeft minder medicatie nodig voor de allergische rhinitis en is niet meer kortademig.

Toetsvragen

1. Hoe lang wordt allergeenimmunotherapie al toegepast?

A. Het is een zeer recente behandelmethode, waarvan de eerste klinische resultaten sinds een paar jaar gunstige resultaten laten zien
B. De methode is al wat langer bekend, de eerste klinische studies dateren van de jaren 80 van de vorige eeuw
C. De eerste experimenten en beschrijvingen daarvan dateren al van ongeveer honderd jaar geleden

2. Welke bijwerkingen treden zeer vaak op bij een behandeling met SLIT?

A. Irritatie van de keel, jeuk in de mond
B. Oedeem, jeuk in het oor
C. Irritatie in de mond, huiduitslag in het gezicht
D. Jeuk aan de tong, pijn aan de mond

3. Wat is de aanbevolen minimale behandelduur van SLIT bij allergische rhinitis voor graspollen?

A. Minimaal 1 jaar
B. Minimaal 3 jaar
C. Minimaal 5 jaar

4. Wat is een belangrijke contra-indicatie voor SLIT bij patiënten met astma en een relevante allergie?

A. Een niet-seizoensgebonden allergie
B. Een ernstig, ongecontroleerd astma
C. Een relevante allergie met een uitslag van <3,50 kU/l op een RAST

5. Welke cytokines hebben een belangrijke onderdrukkende werking op het immuunsysteem? (Meer dan 1 antwoord mogelijk)

A. TNFα
B. INFγ
C. IL-10
D. TGFβ

6. Bij welke patiënten kan volgens de GINA-richtlijnen een behandeling met SLIT overwogen worden?

A. Astmapatiënten met een relevante allergie voor boompollen, exacerbaties ondanks medicatie, FEV_1>70%
B. Astmapatiënten met een relevante allergie voor graspollen, exacerbaties ondanks medicatie, FEV_1<70%
C. Astmapatiënten met een relevante allergie voor huisstofmijt, exacerbaties ondanks medicatie, FEV_1<70%
D. Geen van bovenstaande antwoorden is juist

7. Wat is het werkingsmechanisme van allergeenimmunotherapie?

A. Regulatoire T-cellen produceren cytokines die uiteindelijk zorgen voor een onderdrukking van de Th2-respons
B. Door het herhaald toedienen van het klachtenveroorzakende allergeen, wordt B-celtolerantie geïnduceerd
C. Door B-cellen geproduceerde niet-inflammatoire cytokines wordt de antigeenspecifieke IgE-productie verhoogd

8. Hoeveel procent van de patiënten kan baat hebben bij een behandeling met SLIT? (Kies het antwoord dat volgens u het dichtst in de buurt komt)

A. 50-55%
B. 70-75%
C. 85-90%
D. 100%

9. Welk van de onderstaande beweringen is waar?

A. Biomarkers kunnen een rol spelen bij het monitoren van de klinische werkzaamheid van allergeenimmunotherapie en het eventueel stoppen van de behandeling
B. Allergeenspecifiek sIgG4 wordt aanbevolen als biomarker voor therapietrouw

A. A en B zijn waar
B. A is waar, B is niet waar
C. A is niet waar, B is waar
D. A en B zijn niet waar

10. Intralymfatische toediening van SLIT:

A. Zorgt voor verkorting van de huidige behandelduur van SLIT
B. Is vooral geschikt voor de behandeling van allergisch astma
C. Gaat zelden gepaard met systemische bijwerkingen
D. Wordt al routinematig toegepast

Dit artikel is ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: **www.idoctoracademy.eu**

Referenties

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911;177:1572–3.
2. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. Lancet Lond Engl 1954;266:1055–7.
3. Durham SR, Leung DYM. One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes. J Allergy Clin Immunol 2011;127:3–7.
4. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. Clin Allergy 1986;16:483–91.
5. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Wijk RG van, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73:765–98.
6. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1485–98.
7. Richtlijn Respiratoire Allergie. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. 2006.
8. EAACI Guideline on Allergen Immunotherapy - allergic asthma. 2017. V4.0/04. www.eaaci.org/documents/AIT/Allergic_asthma_AIT_03_06_17.pdf. Geraadpleegd maart 2019.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017 update). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/wms-GINA-2017-main-report-tracked-changes-for-archive.pdf. Geraadpleegd maart 2019.
10. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1058-66.
11. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. JAMA 2013;309:1278–88.
12. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD002893.
13. 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.
14. Incidenties en prevalenties (Nivel). www.nivel.nl/nl/zorgregistraties-eerste-lijn/incidenties-en-prevalenties. Geraadpleegd februari 2019.
15. NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis (NHG). www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-allergische-en-niet-allergische-rhinitis. Geraadpleegd maart 2019.
16. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. Clin Transl Allergy 2017;7:24. doi: 10.1186/s13601-017-0159-6.
17. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JGR, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2012;129:717-25.
18. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999;54:268–72.
19. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1715-25.
20. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1021–35.
21. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy 2017;72:462–72.
22. Calderón MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012;67:302–11.
23. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy 2017;72:1156–73.
24. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014;69:854–67.
25. Recommendation for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in asthma (EAACI). www.eaaci.org/19-activities/task-forces/4445-recommendation-for-the-standardization-of-clinical-outcomes-used-in-allergen-immunotherapy-in-asthma.html. Geraadpleegd maart 2019.
26. Pfaar O, Lou H, Zhang Y, Klimek L, Zhang L. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy. Allergy 2018;73:2274–89.

Improve the lives of your appropriate patients with powerful and lasting exacerbation reduction by Nucala

“I’VE GOT SEVERE ASTHMA

Jenna, prescribed Nucala since June 2016

AND NUCALA HELPED TO GET MY LIFE BACK”

- **Nucala reduced exacerbation frequency with 53% vs placebo at week 32**[2] (Nucala 0,83 n=194; placebo 1,74 n=191)
- **Nucala demonstrated durable efficacy with sustained exacerbation reduction for up to 4.5 years**[3]
  (year 1 0,80 n=323; year 2 0,82 n=302; year 3 0,71 n=286; year 4 0,80 n=170)
- **50% reduction in daily OCS dose compared to placebo *(p=0.007)*, while maintaining asthma control**[4]
- **Health-related quality of life (SGRQ) improvements vs. placebo were also seen from Week 4 and maintained throughout the study**[5]
  -7,7 units vs placebo (95% CI -10,5 -4,9 p<0.0001); Nucala n=274, placebo n=277**

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older[1]

The most common side effects are headache and back pain.

Product related side effects are local injection site reactions (often) and anaphylaxis (rare).[1]

Zie voor referenties en een volledig overzicht van bijwerkingen de VPI elders in dit blad.
Prod. nov. 2018NL/NLA/0053/18

LIFE BEYOND ATTACKS

Nucala
mepolizumab

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

Trimbow®

De extrafijne triple-therapie bij COPD[1]

Nieuwe registratie

ICS + LABA

LABA + LAMA

Step-up

Trimbow®

beclometason/formoterol/glycopyrronium (87/5/9 µg)

Indicatie: onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta-2-agonist of een combinatie van een langwerkende bèta 2 agonist en een langwerkende muscarinereceptorantagonist.[1]

Voor verkorte productinformatie en referentie zie elders in dit blad

PM-2019-7318