

ACHTERGROND

Hooggebergte- behandeling bij ernstig astma



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



Els van den Brink

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 hooggebergtebehandeling inhoudt;
- Kent u de onderzoeksresultaten die aantonen dat een hooggebergtebehandeling 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]



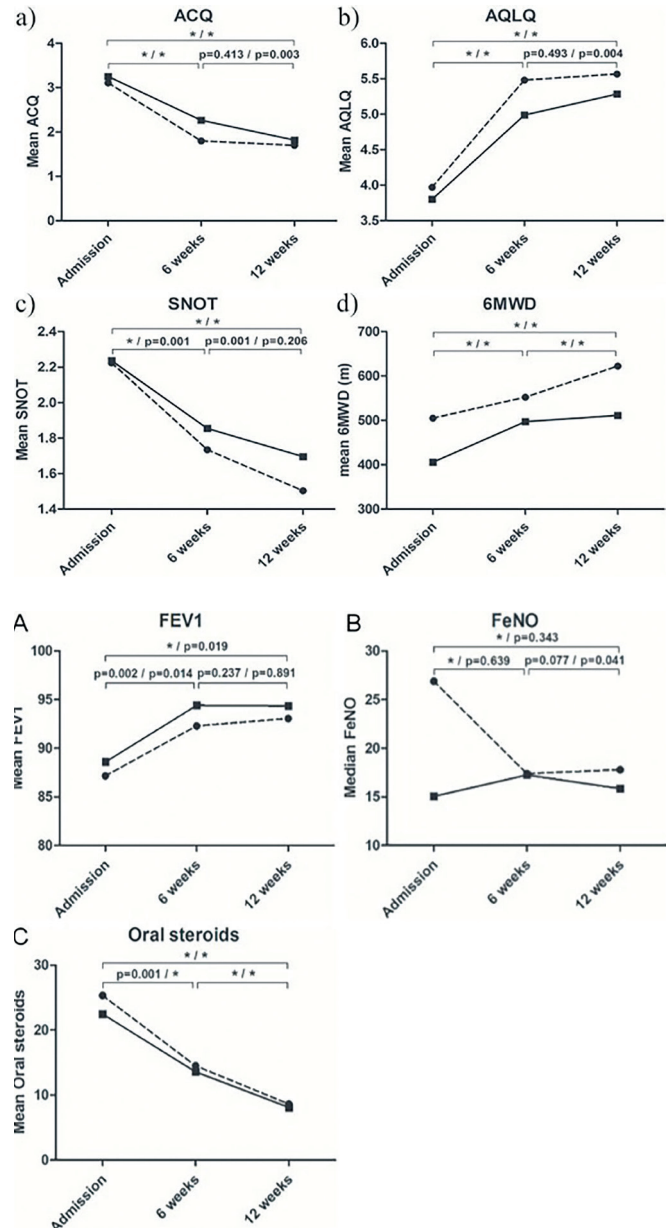
Door de ligging is er in Davos een lagere luchtvochtigheid met sterk verminderde concentraties huisstofmijt, schimmelsporen en pollen en beduidend minder luchtverontreiniging.

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 hooggebergtebehandeling 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 uitgedemde 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 hooggebergtebehandeling. [8]

Voorspellende factoren voor verbetering

Welke patiënten in aanmerking komen voor een hooggebergte-behandeling 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.

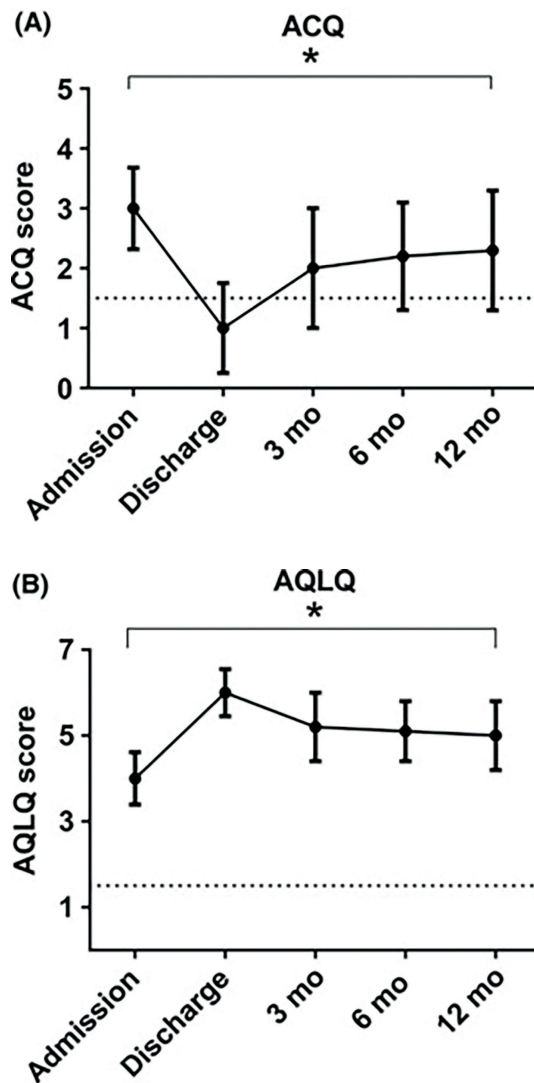
Effect op lange termijn

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 hooggebergtebehandeling 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 geïnccludeerd 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 als 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 \geq 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. 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 pathogenesis 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, Weersink 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.